



Devenir du mismatch perfusion/diffusion chez les patients non recanalisés après thrombolyse

Jonathan Dbjay

► To cite this version:

Jonathan Dbjay. Devenir du mismatch perfusion/diffusion chez les patients non recanalisés après thrombolyse . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01251776

HAL Id: dumas-01251776

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01251776>

Submitted on 6 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 92

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Devenir du mismatch perfusion/diffusion chez les patients non
recanalisés après thrombolyse

Présentée et soutenue publiquement
le 9 septembre 2015

Par

Jonathan DBJAY

Né le 23 janvier 1985 à Vitry-sur-Seine (94)

Dirigée par Mme Le Docteur Marie Tisserand

Jury :

M. Le Professeur Olivier Hélène Président

Mme Le Professeur Catherine Oppenheim

M. Le Professeur Olivier Naggara

M. Le Docteur Guillaume Turc



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

À Monsieur le Professeur Olivier HÉLÉNON,

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour vos enseignements et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma loyauté.

À Madame le Professeur Catherine OPPENHEIM,

Qui est à l'origine de ce sujet de thèse.

Je te remercie pour ta disponibilité, ton aide et ton enthousiasme.

Travailler avec toi fût une grande chance et un immense plaisir.

Je te prie de croire en ma plus sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Olivier NAGGARA,

Qui m'a fait l'honneur de juger ce travail,

Tu m'as fait découvrir et aimer la radiologie interventionnelle, bien avant mon arrivée dans le service.

J'admire ton travail et tes compétences qui ont été une référence et un modèle pour moi.

À Madame le Docteur Marie TISSERAND,

Qui m'a dirigé sur ce travail de thèse avec rigueur et pertinence,

Le temps que tu as consacré à ce travail et tes conseils avisés m'ont été précieux.

Reçois ici la marque de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Guillaume TURC,

Qui m'a fait le plaisir d'être juge de cette thèse,

Merci pour ton encadrement dès mes premiers pas de jeune interne,

Crois en l'expression de mon entière gratitude.

À Monsieur le Professeur Jean François MÉDER,

Qui m'a accueilli dans son service,

Merci de m'avoir donné goût à la neuroradiologie à travers des cours ludiques et des interventions de qualité.

Ton écoute et ta gentillesse marqueront mon passage dans ton service, cher à mes yeux.

Aux patrons,

Madame le Professeur Marie France Carette,

Monsieur le Professeur Jean François Méder,

Monsieur le Docteur Marc Zins,

Madame le Professeur Valérie Vilgrain,

Monsieur le Professeur Thierry De Baere,

Madame le Professeur Marie France BELLIN,

Monsieur le Professeur Pascal LACOMBE,

Monsieur le Professeur Jean Louis MAS.

Aux PH et PU qui m'ont également énormément appris et avec qui ce fût un plaisir de travailler.

Aux meilleurs de mes chefs de cliniques.

À tous les manipulateurs, aux secrétaires, aux aides-soignants.

Ainsi qu'à tous les autres,

UN GRAND MERCI pour votre dévouement et votre amour de la transmission de vos connaissances.

À ma famille

À mon père :

Tu m'as transmis l'amour de la médecine.

Infatigable, tu n'as jamais cessé de t'impliquer auprès de tes patients et de ta famille au cours de ta longue carrière.

Te rendre fier était une motivation supplémentaire à chaque étape importante de mes études.

Ma thèse t'est tout particulièrement dédiée.

À ma mère :

Ton soutien infini dans tous les domaines est le socle de ma réussite.

Ces diplômes sont aussi les tiens.

Avec mention TB et félicitations du jury pour tes bons petits plats.

À ma sœur :

Tes témoignages d'amour et tes encouragements m'ont donné la force nécessaire à l'aboutissement de mes études.

À mon frère :

Je n'oublie pas ces années durant lesquelles tu m'as guidé.

Tu m'as aidé à prendre conscience de l'importance des études et de la valeur du travail.

Sois certain de ma gratitude.

À Paloma et Isaac,

À mes grands parents

À mes amis

À Jérémie D. et Benjamin D.

avec qui nous formions le triumvirat de l'ECN 2010. Pour tous ces bons souvenirs avec vous de Strasbourg à la Réunion. Je vous remercie pour votre amitié sincère et indéfectible.

À Adrien B :

Le bon copain, le mec cool, le généreux, le marrant, le grand, le sportif, le voyageur, le teuffeur, le chevelu, le bon cuisinier, le mec qui tient le mieux l'alcool ... bref LE BLOND !!!!

À Delphine C. /Ryme C. et Nina K. /Laure C-M :

Les duos d'inséparables. Pour ces années ponctuées de sorties, débats, détente, vie de château (La Paillardière), aux voitures de location, expériences culinaires (pas toujours réussies)...

À Adrien F :

En souvenir des concerts, des festoches, des kilomètres avalés en Afrique du Sud, des barbecues dans la savane, des auberges de jeunesse plutôt que les hôtels de luxe...

À Stanley L :

Parce que nous avons fait nos premiers pas en P1 ensemble.

À Hélène B :

Parce que nous avons nos premiers pas (tout court) ensemble.

À Guillaume M, Georges H, Charles D, Benjamin W, Salima H, Loris M, Emad L et les autres... que je ne vois pas assez souvent.

À tous ceux que je n'ai pas cité ici.

À Marie

Ta présence, ta joie de vivre, ta folie, ta douceur, tes surprises, tes petits mots doux, tes encouragements, tes conseils, tes relectures, ton amour,... m'ont permis de me dépasser.

Merci d'avoir supporté, sans te plaindre, ces soirées et ces week-end de travail.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	6
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des tables.....	10
Introduction	11
Chapitre I GENERALITES SUR L'INFARCTUS CEREBRAL	13
1.1. Définition	13
1.2. Epidémiologie	13
1.3. Facteurs de risque cardio-neuro-vasculaire	14
1.4. Etiologies	14
1.5. Traitement.....	14
1.5.1. <i>Traitement de revascularisation</i>	15
1.5.1.1. Thrombolyse par voie intraveineuse	15
1.5.1.2. Les traitements par voie artérielle	16
1.5.2. <i>Prise en charge globale</i>	17
Chapitre II LA PENOMBRE ISCHEMIQUE	19
2.1. Le concept de pénombre ischémique	19
2.2. Représentation de la pénombre	20
2.3. Pénombre ischémique et symptomatologie clinique	21
2.4. La pénombre : un concept dynamique.....	22
Chapitre III IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ET PENOMBRE	24
3.1. Imagerie de diffusion.....	24
3.1.1. <i>Phénomènes de diffusion</i>	24
3.1.2. <i>Utilité de la séquence de diffusion</i>	24
3.2. Imagerie de perfusion	26
3.2.1. <i>Principe de l'IRM de perfusion dynamique T2*</i>	26
3.2.1.1. Effet de susceptibilité magnétique	26
3.2.1.2. Acquisition de la séquence de perfusion	27
3.2.1.3. Courbe de premier passage	27
3.2.2. <i>Paramètres calculés</i>	29
3.2.2.1. TTP (Time To Peak)	29
3.2.2.2. TTM (temps de transit moyen)	29
3.2.2.3. VSCr (volume sanguin cérébral régional)	29
3.2.2.4. DSCr (débit sanguin cérébral régional).....	29
3.2.2.5. Time to maximum (Tmax)	29
3.2.3. <i>Le problème du choix du seuil de Tmax</i>	30
3.3. Mismatch perfusion/diffusion.....	31
3.3.1. <i>Estimation de la pénombre</i>	31
3.3.2. <i>Définitions</i>	32
3.3.3. <i>Automatisation du calcul de la pénombre</i>	33
Chapitre IV LA PENOMBRE : OUTILS POUR LA SELECTION ET LE TRAITEMENT DES PATIENTS	34
Chapitre V PROBLEMATIQUE DU TRAVAIL	37

Chapitre VI	MATERIELS ET METHODES	40
6.1.	Type d'étude :	40
6.2.	Choix des patients :	40
6.3.	Données cliniques	40
6.4.	Protocole d'imagerie	41
6.5.	Traitement des images	42
6.5.1.	<i>Recalage des images</i>	42
6.5.2.	<i>Segmentation</i>	43
6.5.3.	<i>Délimitation du mismatch et calcul du pourcentage du mismatch sauvé</i>	45
6.6.	Analyse statistique	46
Chapitre VII	RESULTATS	47
Chapitre VIII	DISCUSSION	51
Conclusion		54
Bibliographie		56
Annexe 1	Score de Rankin modifié	62
Annexe 2	Contre-indications à la thrombolyse	63
Annexe 3	Score ASPECT	64
Annexe 4	Score TICl	65
Annexe 5	Score NIHSS	66

Liste des abréviations

3DTOF:	Angio IRM par temps de vol
ADC:	Coefficient apparent de diffusion
AIC:	Accident ischémique cérébral.
AVC:	Accident vasculaire cérébral
CMRO ₂ :	consommation cérébrale en oxygène
DSC:	Débit sanguin cérébral
DWI:	Diffusion weighted imaging, séquence de diffusion
DWI ₁ :	Séquence de diffusion initiale
DWI ₂ :	Séquence de diffusion à 24 heures
ENI:	Early Neurologic Improvement
HAS:	Haute Autorité de Santé
IA:	intra artérielle
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
IV:	intra veineuse
mRS:	Score de Rankin modifié
NIHSS:	National Institute of Health Stroke Scale
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
PWI:	Perfusion weighted Imaging
r-tPA:	agent fibrinolytique
TEP:	Tomographie par émission de positons
TICI:	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TIMI:	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TTM:	Temps de transit moyen
TTP:	Time-to-Peak
VSC:	Volume sanguin cérébral

Liste des figures

Figure 1 : Représentation classique de la pénombre	21
Figure 2 : Evolution schématique des compartiments tissulaires en fonction du temps et du débit sanguin cérébral	22
Figure 3 : Evolution du signal de diffusion et de la cartographie d'ADC (coefficient apparent de diffusion).....	25
Figure 4 : Perfusion par étude du 1er passage d'un bolus de chélates de gadolinium	28
Figure 5 : Courbe de la concentration de produit de contraste dans un voxel en fonction du temps..	29
Figure 6: Différence entre volume d'hypoperfusion initiale et volume de l'infarctus final pour différents seuils de Tmax chez 11 patients non recanalisés.....	38
Figure 7 : Recalage 3D rigide automatique des cartographies de Tmax pré-traitement (séquence de perfusion (PWI) initiale) et de la séquence de diffusion (DWI) à 24 heures (DWI 24 heures) sur la séquence de diffusion pré-traitement (DWI initiale).....	43
Figure 8 : Segmentation de l'infarctus initial et de l'infarctus final à partir de la séquence de diffusion et de la cartographie d'ADC.....	44
Figure 9 : Application du masque 3D du cerveau.....	45
Figure 10 : IRM initiale et de suivi à 24 heures chez une patiente de 65 ans avec infarctus du territoire sylvien gauche sur occlusion de l'artère carotide interne	48
Figure 11 : Distribution du pourcentage de mismatch sauvé à 24 heures en fonction du volume de l'infarctus initial	49

Liste des tables

<u>Table 1:</u> Estimation du rythme de pertes neuronales dans l'infarctus cérébral supratentorial par obstruction d'une artère de gros calibre.....	15
<u>Table 2:</u> Paramètres d'acquisition des séquences d'IRM.....	42
<u>Table 3 :</u> Caractéristiques des patients	47
<u>Table 4 :</u> Comparaison des volumes et des pourcentages en fonction du seuil de Tmax.....	50

Introduction

L'accident vasculaire cérébral est considéré comme une priorité nationale de santé publique et a fait l'objet d'un « Plan d'actions national 2010-2014 »⁽¹⁾ coordonné par le ministère de la santé et des sports. Quatre grands axes d'études sont mis en avant :

- Axe 1. Améliorer la prévention et l'information de la population avant, pendant et après l'AVC
- Axe 2. Mettre en œuvre des filières de prise en charge et les systèmes d'information adaptés
- Axe 3. Assurer l'information, la formation et la réflexion des professionnels
- Axe 4. Promouvoir la recherche et veiller aux équilibres démographiques

Les conséquences physiques et morales pour les patients et leurs proches ainsi que le coût financier sont considérables (estimé à 8,4 milliards d'euros par an). Or « l'AVC n'est plus une fatalité » comme attesté dans le programme de ce plan. Outre la prévention primaire à l'échelle nationale (lutte contre les facteurs de risque : tabagisme, obésité, dépistage de l'hypertension, du diabète, des dyslipidémies...), le traitement de l'AVC et notamment de l'accident ischémique cérébral (AIC), lorsqu'il survient, existe et doit être accessible à tous dans les meilleurs délais.

Le principe du traitement spécifique de l'AIC est de rétablir, dans les meilleurs délais possibles, la perfusion cérébrale en désobstruant l'artère occluse. Cette désobstruction peut soit être médicale (thrombolyse intraveineuse) soit mécanique (par voie intra-artérielle). A ce jour, la thrombolyse intraveineuse, administrée dans les 4h30⁽²⁾ après le début des symptômes, a fait la preuve de son efficacité: la thrombolyse augmente le nombre de patients sans handicap à 3 mois⁽³⁾ mais ceci au prix d'une augmentation du risque de transformation hémorragique. Beaucoup plus récemment le traitement par voie intra-artérielle a également fait la preuve de son efficacité dans les 6 premières heures⁽⁴⁾.

En revanche, ce traitement n'est administré qu'à une minorité de patients en raison de l'étroite fenêtre thérapeutique et d'une prise en charge souvent trop tardive. Ainsi moins de 5% des patients avec AIC ont pu bénéficier de la thrombolyse intraveineuse en Europe en 2005⁽⁵⁾.

C'est pourquoi les perspectives actuelles visent à augmenter le nombre de patients traités. Les pistes sont nombreuses : réduire le temps d'arrivée à l'hôpital, réduire le délai entre l'arrivée à l'hôpital et la thrombolyse, développer les unités neuro vasculaires mobiles et la télémédecine (avis d'un neurologue ou d'un neuroradiologue à distance). Pour élargir la fenêtre thérapeutique, une piste prometteuse résiderait dans une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'évolution au cours du temps des phénomènes ischémiques à la phase aiguë de l'AIC. Elle permettrait de se baser dans certains cas sur « l'horloge tissulaire » plutôt que sur l'heure du début des symptômes. Elle reposerait sur la quantification de la pénombre ischémique, tissu hypoperfusé à risque d'infarctissement et qui constitue donc le tissu à sauver par les traitements de recanalisation. Un des enjeux majeurs de l'imagerie cérébrale est de pouvoir visualiser et quantifier de façon fiable cette pénombre ischémique.

La première partie de cet exposé, revient sur l'épidémiologie, les facteurs de risque, les étiologies et le traitement de l'infarctus cérébral. Le concept de pénombre sera abordé ainsi que sa visualisation grâce à l'imagerie et son intérêt pour la sélection des patients à traiter. Selon le modèle « core/pénombre », la pénombre ischémique est sensée évoluer vers l'infarctus en l'absence de recanalisation. Ce principe n'était pas respecté sur quelques observations dans des travaux précédents de l'équipe de recherche. Nous nous sommes donc intéressés à déterminer le devenir de la pénombre ischémique, à partir d'une analyse voxel-à-voxel après recalage des IRM, chez des patients thrombolysés et non recanalisés. C'est l'objet de la 2^{ème} partie de ce travail.

Chapitre I GENERALITES SUR L'INFARCTUS CEREBRAL

6.1. Définition

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini comme «un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire persistant plus de 24 heures» (OMS 1994). On distingue les accidents ischémiques (AIC) liés à une occlusion artérielle et les hémorragies cérébrales et sous-arachnoïdiennes liées à une rupture artérielle. Seule l'imagerie permet de faire la différence formelle entre ischémie et hémorragie. Une fois l'hémorragie éliminée, on ne parlera plus d'AVC mais d'AIC en cas de lésion constituée, ou d'accident ischémique transitoire si le déficit est spontanément résolutif sans anomalie visible en imagerie(6).

6.2. Epidémiologie

En France, les AVC constituent la 1^{ère} cause de handicap, la 2^{ème} cause de démence et la 3^{ème} cause de mortalité. L'ischémie cérébrale représente 80 % des accidents vasculaires cérébraux. L'infarctus cérébral est essentiellement une pathologie de la personne âgée. (Les plus de 65 ans représentent 75% des patients ayant eu AVC en France)(1)(7).

Cette pathologie est une des priorités majeures de santé publique en raison de sa fréquence, de sa gravité et de son coût socio-économique. Son incidence est de 236 pour 100 000 personnes en France(8). Sa prévalence est de 4 à 8 pour 1000 habitants dans les pays industrialisés. Après de longues années de baisse, sa fréquence se stabilise. Ceci est le reflet de deux tendances inverses: 1) la diminution de l'incidence par une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire 2) une incidence augmentant en rapport avec le vieillissement de la population générale.

6.3. Facteurs de risque cardio-neuro-vasculaire :

Les facteurs de risque d'AIC agissent essentiellement en augmentant le développement de l'athérosclérose mais également aussi en augmentant le risque emboligène. La plupart de ces facteurs de risques sont modifiables :

- Facteurs de risque non modifiables :
 - Age > 60 ans.
 - Sexe masculin.
 - Antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.
- Facteurs de risque modifiables :
 - Hypertension
 - Diabète
 - Hypercholestérolémie
 - Surcharge pondérale
 - Alcool
 - Fibrillation auriculaire

6.4. Etiologies

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés dont la classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)(9). Elle comporte 5 catégories :

1. Athérosclérose des gros troncs artériels (intra ou extra crâniens) : 15%
2. Embolie d'origine cardiaque (troubles du rythme, thrombus intra cardiaque, foramen ovale perméable...) : 30%
3. Athérosclérose des artères de petit calibre (lacunes) : 20%
4. Autre cause (dissection artérielle (5%), hypercoagulabilité, cause génétique : drépanocytose...)
5. Cause indéterminée (30%)

6.5. Traitement

C'est une urgence thérapeutique majeure qui ne tolère aucun retard diagnostique ou thérapeutique car chaque minute correspond à la perte de près de deux millions de neurones(10) (Table 1).

Table 1: Estimation du rythme de pertes neuronales dans l'infarctus cérébral supratentoriel par obstruction d'une artère de gros calibre. D'après Saver JL. *Time Is Brain—Quantified. Stroke.* 2006(10)

	Pertes neuronales	Pertes synaptiques	Pertes myélines	Vieillessement
Par AVC	1.2 milliards	8300 milliards	7140 Km	36 ans
Par heure	120 millions	830 milliards	714 Km	3.6 ans
Par minute	1.9 millions	14 milliards	12 Km	3.1 semaines
Par seconde	32000	230 millions	200 mètres	8.7 heures

Le traitement de l'infarctus cérébral à la phase aiguë, quand il est possible, comporte le traitement de revascularisation et une prise en charge globale. Le traitement à la phase chronique repose essentiellement sur la prévention secondaire, la rééducation et les complications de décubitus le cas échéant. Seul le traitement à la phase aiguë sera abordé ici.

6.5.1. Traitement de revascularisation

Le principe du traitement spécifique est de rétablir, dans les meilleurs délais possibles, la perfusion cérébrale en désobstruant l'artère occluse. Cette désobstruction peut être réalisée soit par voie intraveineuse (IV) (thrombolyse par r-tPA recombinant) soit par voie intra-artérielle (IA) (thrombolyse ou désobstruction mécanique).

6.5.1.1. Thrombolyse par voie intraveineuse

Ce traitement lyse le thrombus permettant la désobstruction de l'artère afin de rétablir la perfusion cérébrale du territoire vasculaire hypoperfusé. Le seul agent fibrinolytique ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 2003 en Europe est l'alteplase-rt-PA (rt-PA). La dose recommandée est de 0,9mg/kg. Dix pourcents de la dose totale est injectée en bolus le plus rapidement possible, idéalement dès la sortie du scanner ou de l'IRM dans le service d'imagerie. Le reste de la dose est administrée à la seringue électrique sur une durée d'une heure.

Dans l'essai du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)(3) la thrombolyse intraveineuse débutée dans les trois heures du début des symptômes a fait la preuve de sa supériorité face au placebo. Le rt-PA permettait une augmentation relative de 32% du nombre de

patients sans handicap ou avec un handicap minime à 3 mois (mesuré par l'index de Barthel et le score de Rankin) (Annexe 1). Malgré un sur-risque d'hémorragie symptomatique dans le groupe traité (6,6% contre 0,6 % dans le groupe placebo), il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité à 3 mois.

Par la suite une méta-analyse(11), regroupant 6 essais randomisés, montrait que l'administration du traitement, dans les délais les plus courts après la survenue des premiers symptômes, augmentait significativement son efficacité. Cette méta-analyse avait également suggéré un bénéfice du rt-PA sur le handicap à 3 mois pour un traitement administré jusqu'à 4h30 après le début des symptômes.

Ceci a été confirmé par l'étude ECASS III(2) en 2008. Cet essai thérapeutique contre placebo a montré que le rt-PA donné entre 3 heures et 4,5 heures après le début des symptômes permettait une augmentation absolue significative de 7,2% du nombre de patients sans ou avec handicap minime (Rankin= 0 ou 1) à 3 mois. Bien que significative, cette différence reste modeste et illustre le fait que le bénéfice de la thrombolyse est d'autant plus important qu'elle est débutée précocement.

La Haute Autorité de Santé (Recommandations sur la prise en charge précoce des AVC, 2009) recommande la thrombolyse intraveineuse dans l'infarctus ischémique jusqu'à 4h30.

Les contre indications de la thrombolyse sont présentées en annexe 2.

6.5.1.2. Les traitements par voie artérielle

L'efficacité de la thrombolyse présente des limites notamment sur la désobstruction des artères de gros calibre : elle ne permet la recanalisation que de 9 % des artères carotides internes extra crâniennes(12) et environ 30 % des terminaisons de l'artère carotide interne et des segments proximaux de l'artère cérébrale moyenne(13). Les traitements par voie artérielle améliorent le taux de revascularisation. Ils nécessitent un plateau technique et une équipe disponible de neuroradiologie interventionnelle. On distingue la thrombolyse intra artérielle (administration d'agent thrombolytique in situ, au plus près du thrombus) et la thrombectomie mécanique

(revascularisation par capture ou fragmentation du thrombus). Un traitement combiné à la thrombolyse intraveineuse est possible, en l'absence de contre indication. Un traitement par désobstruction mécanique peut être envisagé chez les patients présentant une contre-indication à l'utilisation systémique d'agents fibrinolytiques.

Ils ne font pas encore l'objet de recommandations de l'HAS dans la prise en charge des AVC ischémiques. Toutefois des études récentes ont permis de faire la preuve de l'efficacité du traitement intra artériel. C'est le cas de l'essai multicentrique hollandais randomisé MR CLEAN(4) qui comparait de façon prospective le traitement intra-artériel associé au traitement habituel versus traitement habituel seul (dont la thrombolyse intraveineuse) chez des patients avec infarctus de la circulation antérieure dans les 6 premières heures. Le traitement intra artériel permettait une augmentation absolue de 13,5% [intervalle de confiance à 95% : 5,9 – 21,2] de patients sans handicap fonctionnel à 3 mois. Il n'y avait pas de différence en terme de mortalité ou d'hémorragie symptomatique. D'autres essais prospectifs randomisés (EXTEND-IA(14) ; ESCAPE(15) ; SWIFT PRIME(16)) ont prouvé l'efficacité du traitement par voie artérielle dans les 6 premières heures chez des patients avec cœur de l'ischémie de faible volume (Score ASPECT(Alberta Stroke Program Early CT, Annexe 3) >5(17) ou lésion en diffusion (DWI)< 70 ml), une occlusion proximale (artère carotide interne et segment proximal de l'artère cérébrale moyenne) avec selon les études la présence d'un mismatch Perfusion (PWI)/DWI ou de bonnes collatérales.

6.5.2. Prise en charge globale

Il existe des mesures générales qui s'appliquent à tous les AIC et qui constituent la base du traitement à la phase aiguë permettant de diminuer la mortalité et d'améliorer le pronostic. Elles consistent à :

- Hospitaliser le patient en unité neuro vasculaire :
Ces unités neuro vasculaires dédiées ont prouvé leur bénéfice sur la dépendance, l'institutionnalisation et la mortalité d'après l'HAS en 2012.
- Assurer la liberté des voies aériennes et administrer de l'oxygène en cas d'hypoxémie.
- Surveiller étroitement l'état neurologique et les fonctions vitales.
- Surveiller et traiter une hyperglycémie (Objectifs : entre 0,8 et 1,8g/L).

- Surveiller la température et traiter une hyperthermie >37,5°C.
- Détecter et corriger les désordres électrolytiques.
- Respecter l'hypertension artérielle permettant de maintenir une pression de perfusion cérébrale correcte et bénéfique, sauf en cas de comorbidité le nécessitant (développement d'un œdème pulmonaire par exemple) ou si pression artérielle systolique > 185mmHg et/ou diastolique > 110 mmHg.
- Traitement antithrombotique par aspirine :

Une métaanalyse(18) portant sur 40000 patients montrait que l'aspirine aux doses de 160 ou 300 mg réduisait significativement la mortalité et le risque de récurrence d'infarctus cérébral.
- Traiter les infections par antibiothérapie (pneumopathies d'inhalation et infections urinaires fréquentes pouvant se compliquer en septicémies).
- Détecter les troubles de la déglutition et prévenir les pneumopathies d'inhalation.
- Mobiliser précocement les patients pour éviter les complications de décubitus (inhalation, escarres, phlébites...).

Chapitre II LA PENOMBRE ISCHEMIQUE

6.1. Le concept de pénombre ischémique

Dans les années 1970, Astrup(19) montrait expérimentalement dans une population de babouins, que le niveau d'oxygénation aboutissant à l'altération de la fonction neuronale était plus élevé que celui entraînant l'arrêt de la pompe potassique et donc la mort cellulaire. C'est cette zone dont l'activité fonctionnelle est perturbée mais sans destruction neuronale qui correspond à la pénombre ischémique.

Pour Astrup (1981)(20), l'activité électrique cérébrale est abolie en dessous d'un débit sanguin cérébral (DSC) de 16-17 ml/100g/min et l'ischémie irréversible avec nécrose survient quand le débit sanguin cérébral passe en dessous du seuil de 10 ml/100g/min. Il définit la pénombre ischémique comme étant le tissu « électriquement silencieux » sans dysfonction de la pompe potassique.

Morawetz et al(21), ont mis en évidence la réversibilité de ces anomalies électriques, sans lésion histologique d'infarctus, suite à la reperfusion 2 à 3 heures après l'occlusion artérielle. La pénombre ischémique constitue donc un tissu potentiellement sauvable en cas de reperfusion.

Initialement basée sur des modèles expérimentaux d'occlusion artérielle chez l'animal, la théorie de la pénombre ischémique a ensuite été validée en imagerie nucléaire grâce à la tomographie par émission de positons (TEP scanner) et a permis de caractériser de manière qualitative la pénombre comme une perfusion de « misère »(22). Il existe une grande variabilité des paramètres de perfusion chez les patients à la phase aiguë de l'AIC. Grâce à une combinaison de paramètres tels que le débit sanguin cérébral (DSC), la fraction d'extraction de l'oxygène et la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$) trois profils d'anomalies sont décrits : le profil I est caractérisé par une baisse profonde et étendue du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène traduisant une nécrose irréversible; le profil II est celui de la pénombre (perfusion de misère) susceptible d'évoluer vers la nécrose ou vers la guérison. Il est caractérisé par une baisse sévère du débit sanguin cérébral, une augmentation de la fraction d'extraction de l'oxygène mais avec une baisse modérée de la $CMRO_2$; le profil III est caractérisé par une augmentation du débit

sanguin cérébral, une diminution d'extraction d'oxygène, et une préservation de la consommation d'oxygène. Ce profil de « perfusion de luxe » reflète un tissu viable peu ou pas lésé évoluant vers la récupération(23).

En pratique, chez l'Homme, de 20 à 40 ml/100g/min de débit sanguin cérébral, c'est l'oligémie caractérisée par le maintien du métabolisme et de l'activité électrique ; de 10 à 20 ml/100g/min c'est la pénombre, zone de perfusion de misère avec des cellules ayant perdu leur activité électrique mais non détruites. En dessous de 10 ml/100g/min, c'est l'infarctus cérébral(24).

6.2. Représentation de la pénombre

La représentation la plus classique de la pénombre ischémique repose sur un modèle de zones circulaires concentriques. L'ischémie cérébrale irréversible ou cœur de l'infarctus (core) est situé au centre. La région la plus externe représente du tissu cérébral légèrement hypoperfusé sans altération fonctionnelle neuronale : c'est l'oligémie. La zone intermédiaire correspond à la pénombre ischémique (Figure 1).

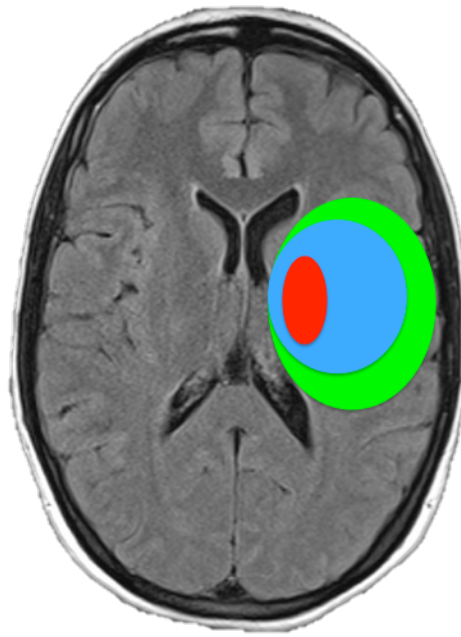


Figure 1 : Représentation classique de la pénombre. Le cœur de l'infarctus (ou core) (rouge) est au centre de cette représentation. La pénombre (bleue) est le tissu à risque d'infarctissement. L'oligémie (verte) est la zone la plus externe, classiquement considérée comme non à risque d'infarctissement.

Il est probable que la relation entre le cœur de l'infarctus et la pénombre soit bien plus complexe. Cette description très schématique de la pénombre, bien que très répandue, souffre de plusieurs écueils. Premièrement la topographie de la pénombre respecte l'anatomie des territoires vasculaires cérébraux variant ainsi en fonction de l'artère occluse. La deuxième limite est que contrairement au schéma classique, la majorité du cœur de l'infarctus n'est pas superposé à la zone d'hypoperfusion. Chez 62% des patients, seulement 25% [15-37] de l'infarctus se superposent à l'hypoperfusion à $T_{max} > 4$ secondes(25). Les zones du core, de la pénombre et de l'oligémie ne sont donc très vraisemblablement pas concentriques.

6.3. Pénombre ischémique et symptomatologie clinique :

Les symptômes déficitaires des patients à la phase aiguë de l'infarctus cérébral sont causés d'une part à la mort neuronale du cœur de l'ischémie et d'autre part aux altérations électriques au sein de la pénombre(20)(26). Si la restauration, spontanée ou après thrombolyse, de la perfusion cérébrale survient suffisamment tôt, les neurones « pénombraux » reprennent leur fonctionnement normal entraînant donc une amélioration de la symptomatologie clinique.

6.4. La pénombre : un concept dynamique

En l'absence de reperfusion, selon le modèle classique « core/pénombre » le tissu pénombral est destiné à évoluer vers l'ischémie irréversible (Figure 2). Le développement de lésion ischémique dépend de la sévérité mais aussi de la durée de l'hypoperfusion(27)(10). Des imageries réalisées chez l'animal ont objectivé la présence d'une pénombre une heure après une occlusion complète de l'artère cérébrale moyenne. Cinquante pourcents de cette pénombre étaient infarctisés 3 heures après l'occlusion et la quasi totalité 6 heures après.

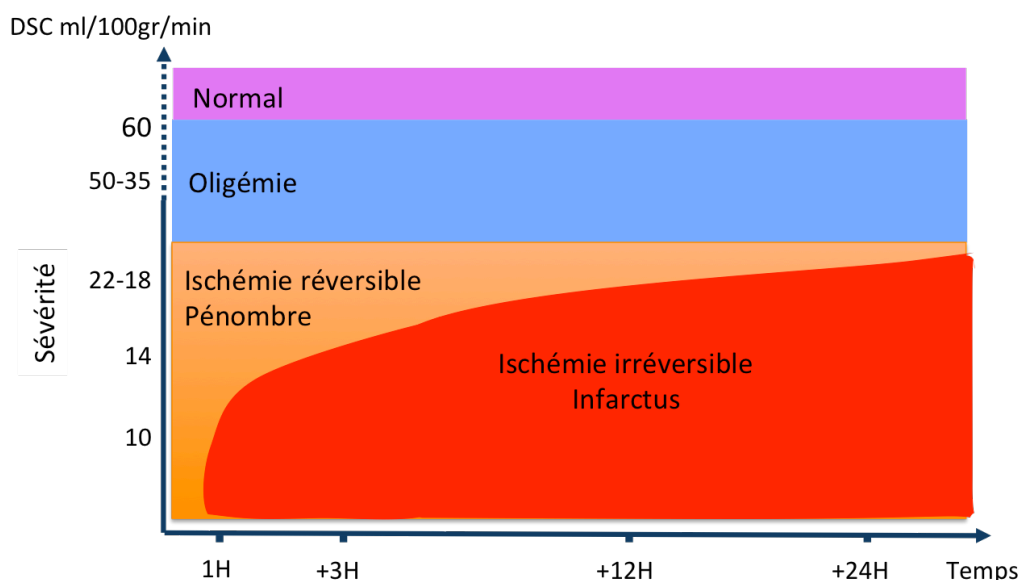


Figure 2 : Evolution schématique des compartiments tissulaires en fonction du temps et du débit sanguin cérébral (DSC). Inspiré de « Correspondances en neurologie vasculaire, Vol. V, octobre-décembre 2005, Nighoghossian ».

Il a été prouvé par PET que chez l'homme, du tissu pénombral était présent jusqu'à 48 heures après le début des symptômes(28). La vitesse d'ischémie du tissu hypoperfusé dépend du degré d'occlusion. Une étude expérimentale chez le rat a montré qu'il y avait plus de tissu sauvable dans les modèles d'infarctus emboligènes que par ligature d'une artère cérébrale(29). Dans les occlusions « physiologiques » types emboligènes la chute du débit sanguin cérébral est moins sévère que dans les ligatures où le degré d'occlusion proche de 100% entraîne une chute profonde du débit sanguin

cérébral ($< 10\text{-}15\text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$). Avec un tel débit l'évolution se fait vers la nécrose en quelques minutes. La présence de collatérales (via le polygone de Willis et les anastomoses lepto-méningées) suffisantes est également un facteur permettant de limiter la taille de l'infarctus(30). La pénombre est donc un concept dynamique, tendant à évoluer soit vers la récupération totale en cas de reperfusion soit vers la nécrose dans le cas contraire. L'imagerie réalisée ne représente qu'une photographie à un instant précis.

Au total le concept de pénombre répond aux quatre critères suivants (31):

- Une zone de tissu hypoperfusé avec des caractéristiques physiologiques ou biochimiques entraînant une dysfonction mais sans mort cellulaire,
- Le tissu est dans le même territoire vasculaire que le cœur de l'infarctus,
- Ce tissu peut survivre ou s'infarcir.
- Le sauvetage de ce tissu hypoperfusé améliore les symptômes neurologiques.

L'application de ce concept théorique à la pratique clinique et au traitement des patients à la phase aiguë d'un AIC requiert des méthodes d'évaluation non invasive. L'imagerie par résonance magnétique est une méthode de choix permettant l'accès aux paramètres de perfusion cérébrale.

Chapitre III IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ET PENOMBRE

6.1. Imagerie de diffusion(32)

Cette technique d'imagerie est incontournable en pathologie ischémique en permettant une excellente détection de l'ischémie cérébrale à la phase aiguë.

6.1.1. Phénomènes de diffusion

L'imagerie de diffusion s'intéresse aux mouvements aléatoires de types browniens des molécules d'eau. La diffusion des molécules d'eau peut être libre (au sein de kystes par exemple), limitée (par les membranes cellulaires, organes intracellulaires...) ou orientée (dans le sens des fibres myélinisées).

Sur les images pondérées en diffusion, l'intensité du signal dépend non seulement des phénomènes de diffusion mais aussi des paramètres T1, T2 et de la densité protonique des tissus. À partir de deux images acquises avec des pondérations différentes, il est possible de calculer un coefficient apparent de diffusion (ADC) pour chaque voxel et ainsi établir une cartographie paramétrique d'ADC.

Un hypersignal diffusion peut être lié à une restriction de la diffusion comme dans l'AIC (l'ADC sera alors diminué) ou à un hypersignal T2 sans baisse du coefficient apparent de diffusion c'est l'effet T2 « shine through ». C'est pour ces raisons, que devant un hypersignal diffusion, il convient de calculer l'ADC. Inversement un hyposignal diffusion peut être lié à un hyposignal T2 alors qu'il y a bien une baisse du coefficient apparent de diffusion : c'est l'effet T2 « dark through ».

6.1.2. Utilité de la séquence de diffusion

La séquence de diffusion couplée au calcul de l'ADC permet le diagnostic de l'ischémie cérébrale grâce à ses excellentes sensibilité et spécificité de détection de l'œdème cytotoxique. La sensibilité d'une augmentation de signal sur la séquence de diffusion couplée à une baisse de l'ADC pour le diagnostic d'ischémie cérébrale varie de 74 à 100% en fonction des valeurs de b et de la puissance du champ magnétique de l'IRM(33).

Dans la pathologie vasculaire, elle permet également de dater l'infarctus cérébral. Les anomalies de signal en diffusion et la modification des valeurs d'ADC apparaissent dès la première heure de l'infarctus(32). Ces modifications de signal de diffusion et d'ADC varient au cours du temps (Figure 3). Le signal diffusion maximal et l'ADC minimal surviennent au troisième jour. L'ADC va remonter progressivement pour redevenir positif vers le 10ème jour(34). Le signal diffusion, lui va décroître lentement et va se négativer vers 2 mois. Ainsi un infarctus cérébral avec un hypersignal diffusion et un ADC positif date de plus d'une semaine. L'hypersignal FLAIR se positive plus tardivement que celui en diffusion, vers la 4^{ème} – 6^{ème} heure.

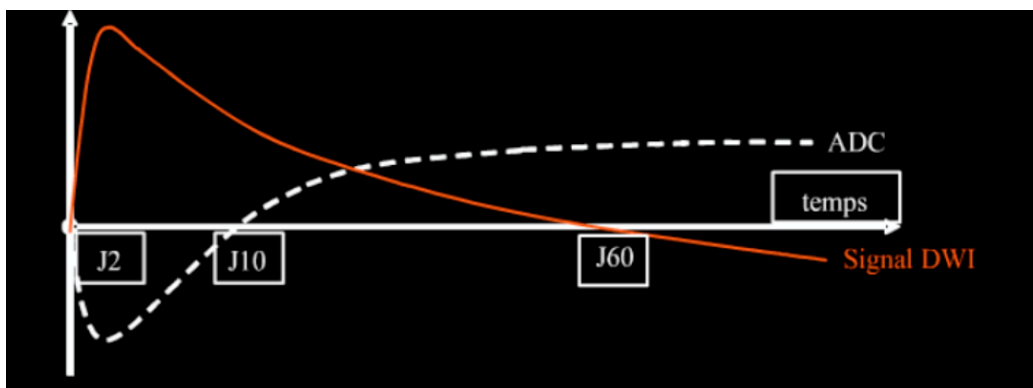


Figure 3 : Evolution du signal de diffusion et de la cartographie d'ADC (tirée de Eastwood, AJNR Am J Neuroradiol 24:680–687, April 2003 Graphe par HAMON Michèle, présentation JFR 2007)

Dater l'infarctus à la phase hyper-aiguë est primordial lorsque l'heure de début des symptômes est incertaine, comme lors d'un AVC du réveil. Le mismatch DWI/FLAIR (séquences diffusion positive et FLAIR négative) tient un rôle important en permettant de distinguer les patients pour lesquels le traitement thrombolytique est sûr et efficace(35). La présence d'un mismatch DWI/FLAIR a une spécificité de 78% et une valeur prédictive positive de 83% pour identifier les infarctus datant de moins de 4,5h(36).

La séquence de diffusion permet de prédire de façon qualitative le risque hémorragique. Plus le volume de l'infarctus est important, plus la valeur de l'ADC est basse et plus le risque de transformation hémorragique est élevé(37).

L'étiologie de l'infarctus cérébral peut être suspectée devant la topographie de l'AIC : infarctus lacunaire (maladie des petites artères), bilatérales et d'âges différents (cause cardioembolique), jonctionnelle (sténose artérielle)...

La séquence de diffusion intervient également dans le diagnostic différentiel avec les strokes mimics(38).

6.2. Imagerie de perfusion(39)(40)

6.2.1. Principe de l'IRM de perfusion dynamique T2*

L'IRM de perfusion par Dynamic Susceptibility Contrast ou perfusion T2* permet une étude de la microvascularisation cérébrale à l'aide de traceurs exogènes qui induisent des modifications locales du signal lors du passage dans les capillaires.

6.2.1.1. Effet de susceptibilité magnétique

Tous les corps placés dans un champ magnétique se magnétisent. L'intensité de magnétisation de chaque corps est différente : c'est la susceptibilité magnétique.

Des agents de contraste paramagnétiques non diffusibles (chélates de Gadolinium) sont injectés par voie intraveineuse. La présence de ces agents non diffusibles entraînent une augmentation de la différence de magnétisation entre le milieu intra et extra vasculaire. L'inhomogénéité de champ magnétique à l'interface entre ces deux milieux aboutit à une chute du signal IRM par variation du temps de relaxation T2* : c'est l'effet de susceptibilité magnétique.

Aux doses usuelles, l'intensité de la chute du signal est liée à la concentration de l'agent paramagnétique au sein du voxel.

6.2.1.2. *Acquisition de la séquence de perfusion*

Afin d'obtenir une imagerie de perfusion, la chute du signal est étudiée dans le temps grâce à une séquence echoplanar pondérée $T2^*$ permettant d'acquérir l'ensemble du volume avec une résolution temporelle de 1 à 2 secondes. La séquence de perfusion dure environ 50 secondes.

6.2.1.3. *Courbe de premier passage*

L'agent de contraste paramagnétique est injecté en bolus par une veine du bras. Il rejoint le cœur droit, passe dans les poumons puis rejoint le cœur gauche pour être expulsé dans l'aorte et distribué à l'ensemble des organes du corps. Le contraste traverse l'organe étudié ce qui se traduit par une chute puis une remontée du signal proportionnelles à la concentration du produit de contraste : c'est le premier passage (Figure 4).

Après avoir traversé un organe, le produit de contraste retourne au cœur via des boucles de longueur différente en fonction de l'organe traversé. Ces retours sont décalés dans le temps entraînant une dilution et une répartition du produit de contraste dans l'ensemble du réseau vasculaire. La recirculation dans le voxel étudié produit donc une variation de signal d'amplitude plus faible.

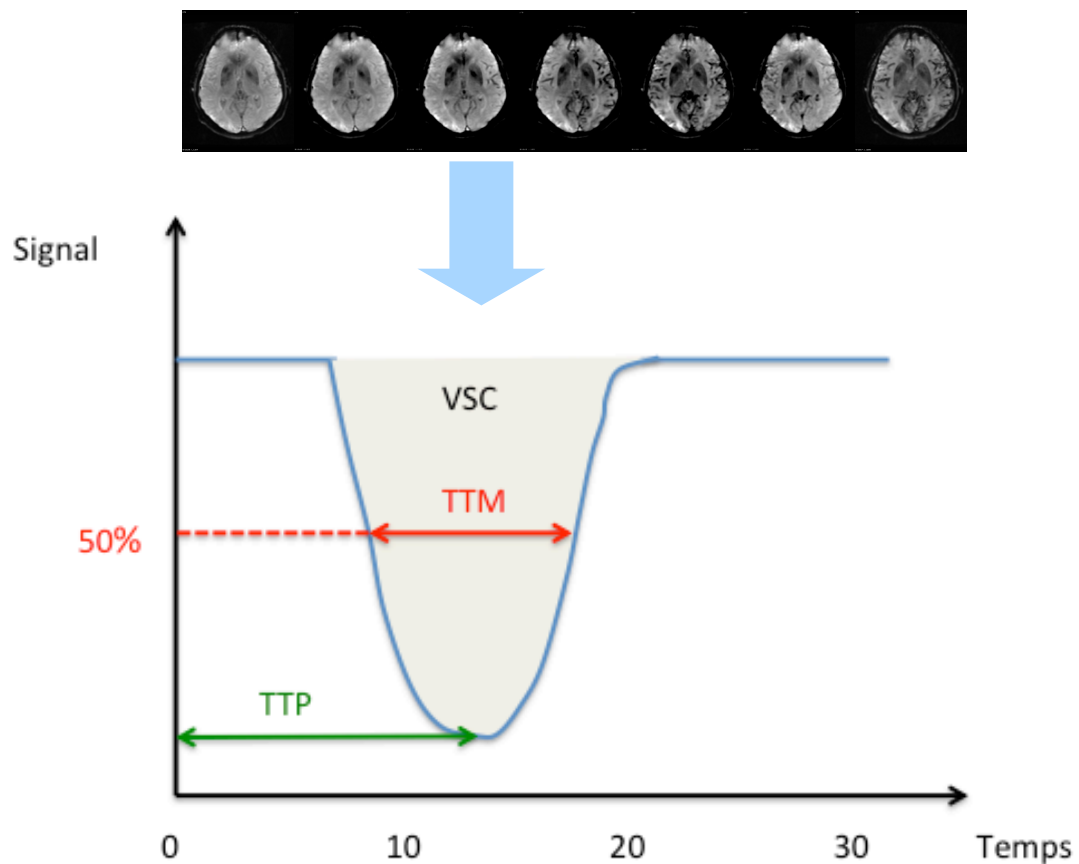


Figure 4 : Perfusion par étude du 1er passage d'un bolus de chélates de gadolinium. La région d'intérêt est régulièrement acquise permettant l'étude du signal au cours du temps, représentée par la courbe. Celle-ci peut être divisée en deux phases : la première phase correspondant au plateau initial représente la ligne de base (signal à l'état basal), la deuxième phase correspond au 1er passage du bolus au sein du parenchyme cérébral (décroissance puis recroissance du signal). VSC= Volume sanguin cérébral ; TTP= Temps jusqu'à la valeur crête (Time to Peak) ; TTM= Temps de transit moyen.

6.2.2. Paramètres calculés

A partir de la courbe de premier passage, plusieurs paramètres sont calculés (Figure 4):

6.2.2.1. TTP (Time To Peak)

Temps jusqu'à la valeur crête ou temps correspondant au maximum de la variation de contraste.

6.2.2.2. TTM (temps de transit moyen)

Temps moyen de passage du bolus du produit de contraste représenté par le temps à mi-hauteur de la courbe de décroissance du signal.

6.2.2.3. VSCr (volume sanguin cérébral régional)

Volume sanguin cérébral déterminé par l'aire sous la courbe de décroissance du signal.

6.2.2.4. DSCr (débit sanguin cérébral régional)

Débit sanguin cérébral correspondant au rapport VSCr/TTM.

6.2.2.5. Time to maximum (Tmax) (41)

Le Tmax est le temps d'arrivée du produit de contraste dans le voxel après déconvolution de la fonction d'entrée artérielle (AIF)(42) (Figure 5). Autrement dit, c'est le TTP auquel on applique l'AIF corrigeant ainsi le temps d'arrivée du produit de contraste. L'évaluation de l'inadéquation visuelle TTP-diffusion versus Tmax – diffusion a montré une meilleure reproductibilité inter observateur pour le Tmax(43).

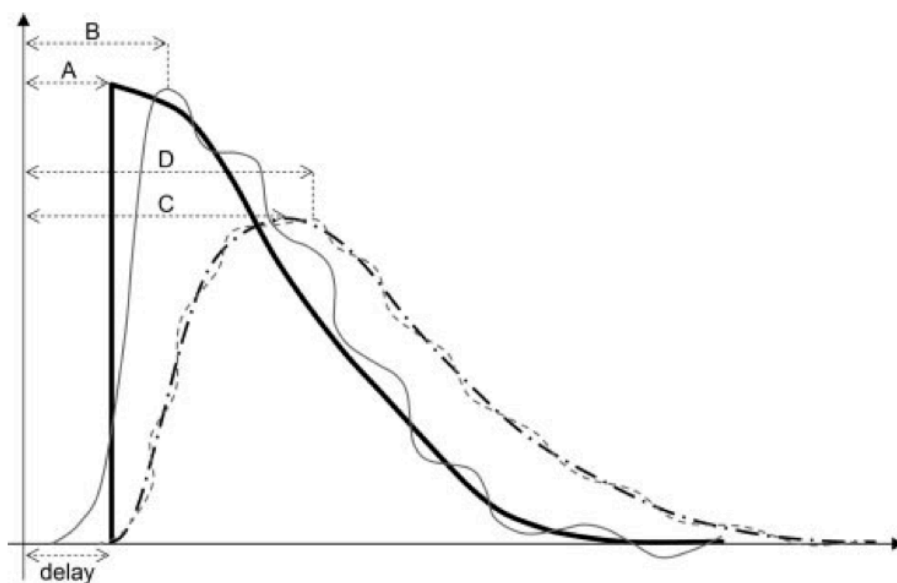


Figure 5 : (D'après Calamante(42)). Courbe de la concentration de produit de contraste dans un voxel en fonction du temps. Le délai A représente le Time-to-maximum (Tmax) idéal.

6.2.3. Le problème du choix du seuil de Tmax

Le Tmax est actuellement le paramètre de perfusion le plus utilisé pour délimiter la pénombre. Il est corrigé pour les variations interindividuelles du temps d'arrivée du produit de contraste par déconvolution par la fonction d'entrée artérielle de la courbe tissulaire de concentration en fonction du temps. Il a pour avantages de :

1. Permettre ainsi les comparaisons interindividuelles des valeurs de perfusion cérébrale(44) ;
2. D'être homogène entre substance blanche et substance grise, contrairement au DSC ;
3. D'être calculable même sur des acquisitions courtes, contrairement au DSC.

Ses inconvénients sont inhérents à sa méthode d'obtention : nécessité de choisir une fonction d'entrée artérielle et une méthode de déconvolution.

Le choix du seuil des paramètres de perfusion pour définir la pénombre est un problème complexe largement déjà étudié dans la littérature(45)(46)(47)(48)(49). Le seuil pour distinguer oligémie et pénombre a été déterminé en étudiant une population de patients non reperfusés : dans cette population les voxels non infarctés sont des voxels oligémiques alors que les voxels infarctés sont pénombraux Olivot(50) a choisi une méthode plus complexe pour définir le seuil optimal de Tmax en raison d'une cohorte comportant des patients reperfusés et non reperfusés. Ce seuil devait répondre aux 4 critères suivants :

1. Les patients présentant une évolution clinique favorable sauvent plus de pénombre que les autres.
2. Les patients avec « mismatch profile » sauvent plus de pénombre que les autres.
3. Les patients avec reperfusion précoce sauvent plus de pénombre que les autres.
4. Il doit exister une corrélation négative entre croissance de l'infarctus et pénombre sauvée.

Olivot trouve ainsi que le seuil de Tmax > 4 secondes prédit le mieux la taille de l'infarctus final chez les patients qui ne présentent pas de reperfusion. Chez ceux qui reperfusent, c'est le seuil de Tmax > 6 secondes qui prédit le mieux le volume de l'infarctus final.

Plusieurs études indiquent que le seuil de Tmax > 6 secondes est une estimation fiable des limites entre oligémie et pénombre(51)(52)(53)(54)(44). Bien que ce seuil de Tmax > 6 secondes soit validé en tomographie par émission de positon(55), la comparaison de ces études est difficile du fait de méthodologies différentes : patients thrombolysés ou non, information sur la recanalisation ou la

reperfusion, l'évaluation de l'infarctus à des moments variables, analyse voxel-à-voxel ou non, recalage des images ou non(56)...

D'autres auteurs ont une approche différente pour évaluer la pénombre. Nagakane(57) a repris les patients de la population EPITHET et a stratifié les cartographies de Tmax initiales en 9 strates de 2 secondes chacune (2-4s ; 4-6s ;.... ; 18-20s). En recalant la perfusion initiale à l'IRM réalisée à 90 jours, un risque d'infarctissement est calculé pour chaque strate en calculant la proportion infarctée de cette strate à J90. Il démontre ainsi que le risque d'infarctissement augmente avec la sévérité de l'hypoperfusion (augmentation du risque de 2,2% par unité de Tmax). De plus il montre que le volume de Tmax > 8 secondes offre la meilleure estimation du volume d'infarctus final.

6.3. Mismatch perfusion/diffusion

6.3.1. Estimation de la pénombre

Les anomalies de signal en diffusion représenteraient le cœur de l'ischémie et les anomalies sur la séquence de perfusion représenteraient le tissu cérébral hypoperfusé. Ainsi le territoire sévèrement hypoperfusé sans hypersignal diffusion (mismatch perfusion/diffusion) correspondrait à la pénombre.

Cette approximation du concept de la pénombre par le mismatch perfusion/diffusion n'est qu'approximative et présente plusieurs limites :

- Première limite : une partie des anomalies visibles sur la séquence de perfusion sont si modérées qu'elles n'évolueront pas vers l'ischémie. C'est l'oligémie.
- Deuxième limite : les anomalies de diffusion avec des valeurs d'ADC relativement élevées peuvent régresser après thrombolyse(58)(59). Ainsi une partie de la pénombre est « cachée » dans la zone en hypersignal diffusion initiale. A l'heure actuelle il n'y a pas de valeur seuil de l'ADC pour distinguer lésion réversible et irréversible.
- La troisième limite concerne l'évolution de la pénombre. Le modèle suggère que l'infarctus cérébral s'étend de façon centrifuge aux dépens de la pénombre. L'évolution de proche en proche de l'infarctus cérébral est soutenue par la théorie de la propagation « péri-infarctus » de dépolarisations membranaires par cascade biochimique(60). Mais cette représentation de la pénombre ne tient pas compte des susceptibilités différentes de la substance blanche

et de la substance grise à l'ischémie(61). Ainsi l'infarctus cérébral au sein d'un territoire vasculaire dépend à la fois de la vulnérabilité des tissus et de leur position par rapport au cœur de l'infarctus. Dans une cohorte de 76 patients(62) avec un infarctus à la phase aiguë 100% des patients présentaient le schéma classique de la pénombre dans les 6 premières heures et ce taux chutait à 24% si l'imagerie était réalisée entre 24 et 48 heures. L'aspect de la pénombre était alors fragmenté.

- Quatrième limite : en l'absence de reperfusion une partie de la croissance de l'infarctus peut se faire en dehors de la pénombre. En 2011, Alawneh(26) trouvait que cette croissance de l'infarctus existait chez la plupart des patients et était importante (> 20 ml) chez environ 10% des patients, thrombolysés pour la plupart, quelque soit la modalité d'imagerie ou le seuil d'hypoperfusion choisi. Dans une étude plus récente(63) la progression de l'infarctus en dehors du mismatch survenait chez 9 patients/10 sélectionnés sur la présence d'une aggravation neurologique précoce inexplicée et était large (> 10 ml) chez 8 patients.
- Cinquième limite : La perfusion ne représente qu'une photographie à un instant t. Il est difficile de prédire l'évolution de l'arbre vasculaire (lyse du caillot, défaillance de la vascularisation cérébrale, hypotension artérielle...).

6.3.2. Définitions

Le mismatch perfusion/diffusion est défini comme étant un volume de tissu hypoperfusé sans anomalie de signal sur la séquence de diffusion.

Dans l'étude DEFUSE (Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution) (64), le mismatch est défini comme :

- Volume hypoperfusion ($T_{max} > 2$ sec) / Volume de diffusion $> 1,2$
- Volume de mismatch > 10 ml

Secondairement, dans une étude menée par les auteurs de DEFUSE(65) suggérant une optimisation des seuils de définition du mismatch, les auteurs de DEFUSE ont choisi des seuils plus élevés. Dans DEFUSE 2(66) les auteurs ont utilisé le « target mismatch » défini par :

- Ratio (Volume PWI ($T_{max} > 6$ sec) / Volume DWI) $> 1,8$
- Volume de mismatch PWI/DWI > 15 ml
- Volume de DWI < 70 ml

- Volume d'hypoperfusion sévère ($T_{max} > 10 \text{ s}$) $< 100 \text{ ml}$

Volumineux cœur d'infarctus et territoire sévèrement hypoperfusé sont associés dans DEFUSE 2 (66) à un sur-risque hémorragique en cas de reperfusion. Ce « profil malin » (67) est défini par :

- Volume d'anomalie de diffusion $> 100 \text{ ml}$
- Volume d'hypoperfusion sévère ($T_{max} > 8 \text{ s}$) $> 100 \text{ ml}$

6.3.3. Automatisation du calcul de la pénombre

L'ajustement des seuils utilisés en diffusion / perfusion et le développement de logiciels permettant une estimation automatique, quantitative et quasi instantanée du mismatch, ont été les deux progrès significatifs évalués dans des essais cliniques(65)(68). Ceux-ci devraient permettre, dans un avenir proche, d'intégrer ces outils dans la prise en charge des patients victimes d'un infarctus cérébral.

Chapitre IV LA PENOMBRE : OUTILS POUR LA SELECTION ET LE TRAITEMENT DES PATIENTS(69)

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'efficacité de la thrombolyse chez des patients sélectionnés sur la présence un mismatch perfusion/diffusion. Ces études sont présentées ici.

Le mismatch perfusion/diffusion comme indicateur de la pénombre a été proposé comme un outil pour la sélection des patients, notamment au-delà de la fenêtre thérapeutique classique. Plusieurs équipes(70)(71) ont reporté des résultats positifs chez des patients présentant un mismatch et traités par thrombolyse intraveineuse et/ou intra-artérielle au-delà de la fenêtre thérapeutique. En cas de mismatch, il y a une augmentation significative du volume de pénombre sauvé chez les patients traités dans les 6 heures, alors qu'en l'absence de mismatch il n'y a pas de différence significative entre le groupe traité et non traité(72). L'hypothèse que la thrombolyse pourrait être bénéfique pour des patients sélectionnés sur la base d'un mismatch perfusion/diffusion au delà de la fenêtre thérapeutique a émergé.

L'étude DEFUSE(64) a montré que des patients avec mismatch pouvaient être améliorés par la reperfusion induite par un traitement thrombolytique administré 3 à 6 heures après l'installation des symptômes. Parmi les patients reperfusés, l'évolution favorable (Rankin 0-2) survenait chez 56% des patients avec mismatch contre seulement 19% chez les patients sans mismatch.

L'étude EPITHET(73) a comparé la thrombolyse (rt-PA) entre 3 et 6 heures contre placebo. Le mismatch n'était pas un critère d'inclusion obligatoire mais était présent chez 86% des patients. L'étude a montré un meilleur taux de reperfusion dans le groupe thrombolyse (56% contre 26% dans le groupe placebo) mais n'a pas réussi à démontrer la supériorité de la thrombolyse sur la réduction de taille de l'infarctus ou l'évolution clinique favorable. La reperfusion était associée à une amélioration clinique. Il existait cependant chez les patients avec mismatch PWI/DWI une augmentation absolue de 15% de résultats fonctionnels excellents (Rankin 0 ou 1) dans le groupe rt-PA mais cette différence n'était pas significative. Contrairement à DEFUSE le profil malin n'était pas associé à un plus mauvais pronostic.

Une analyse combinée(65) de DEFUSE et EPITHET avec redéfinition plus stricte de l'hypoperfusion par $T_{max} > 6s$, pour éliminer l'oligémie, a montré que la reperfusion chez les patients avec mismatch est associée à une évolution clinique favorable à 90 jours (Odds ratio de 5.6). Inversement la reperfusion chez les patients sans mismatch ou avec une hypoperfusion trop sévère ne permet pas d'améliorer le pronostic à 90 jours. Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus par la comparaison entre PET-scan et IRM de perfusion démontrant qu'un seuil de 5,5 secondes était corrélé avec un profil de pénombre ischémique en PET-scan(74).

La desmoteplase, autre agent thrombolytique, administrée entre 3 et 9 heures après le début des symptômes aux doses de 90 et 125 $\mu g/kg$ améliore la reperfusion et présente un potentiel bénéfice clinique (essais de phase II DIAS et DEDAS(75)). L'étude de phase III DIAS-2(76) multicentrique randomisée en double aveugle, comparant placebo et desmoteplase entre 3 et 9 heures aux doses de 90 et 120 $\mu g/kg$ chez des patients sélectionnés sur le mismatch n'avait mis en évidence aucun bénéfice clinique. Cet échec pourrait être dû à un choix inapproprié de seuil pour définir l'hypoperfusion dans cette étude ou l'absence de recalage des imageries de suivi.

Une métaanalyse(77) regroupant les données de DEFUSE, EPITHET, DIAS, DEDAS et DIAS-2 a confirmé l'efficacité du traitement thrombolytique pour la recanalisation et la reperfusion. Et la reperfusion était associée à une réponse clinique favorable. Malgré cela, la méta-analyse n'a pas permis de mettre en évidence un impact direct de la thrombolyse sur le bénéfice clinique.

L'étude DEFUSE 2(66) est une étude de cohorte prospective multicentrique qui incluait des patients, ayant des contre-indications à la thrombolyse ou n'ayant pas répondu à ce traitement, et traités par voie endovasculaire. Après reperfusion, les patients ayant le profil « target mismatch » (Cf chapitre 3.3) avaient significativement plus de chance d'avoir une réponse clinique favorable ($OR = 8,8$ [intervalle de confiance à 95% : 2,7-29]) que le groupe sans « target mismatch » ($OR = 0,2$ [intervalle de confiance à 95% : 0-1,6]).

Le mismatch perfusion/diffusion peut être visible jusqu'à plusieurs heures après le début des symptômes. Certains pensent que sa présence permettrait d'élargir la fenêtre thérapeutique. En effet, ce mismatch perfusion/diffusion représente le tissu cérébral potentiellement sauvable par la

thrombolyse. Ma(78) trouvent que 59% des patients ayant une IRM entre 12 et 48 heures présentent toujours un mismatch significatif. Plus important encore dans cette cohorte, le sauvetage du mismatch est indépendamment associé à un pronostic excellent (Rankin 0 ou 1).

A l'inverse, si l'ensemble du territoire hypoperfusé est déjà infarcté, c'est à dire qu'il n'y a plus de mismatch perfusion/diffusion, alors la thrombolyse ne sera pas efficace mais surtout risque d'être délétère(79). Il n'est cependant pas prouvé actuellement qu'il faille exclure ces patients sans mismatch de la thrombolyse dans la fenêtre thérapeutique 0-4,5 heures.

Chapitre V PROBLEMATIQUE DU TRAVAIL

Dans l'AIC, la pénombre ischémique est le tissu hypoperfusé à risque d'infarctissement. Le concept de mismatch, défini par les anomalies de signal sur la séquence de perfusion (PWI) dépassant les anomalies de signal sur la séquence de diffusion (DWI), est considéré comme un marqueur de la pénombre ischémique. De façon consensuelle, selon le modèle core/pénombre, les voxels non infarctés hypoperfusés (délimités par $T_{max} > 6$ secondes sur les cartographies paramétriques de PWI) reflètent le mieux cette pénombre ischémique(31,50,53,65,66,80). En l'absence de reperfusion, le mismatch sauvé doit être théoriquement négligeable et l'infarctus doit s'étendre à l'ensemble de cette zone sévèrement hypoperfusée(80).

Or, plusieurs raisons font penser que l'ensemble du mismatch PWI/DWI ne s'infarctit pas chez les patients non recanalisés. C'est le cas notamment dans une cohorte de 19 patients non recanalisés chez qui un large volume de tissu initialement sévèrement hypoperfusé n'a pas évolué vers l'infarctus(81). Plus récemment, dans un sous groupe de 11 patients non recanalisés, de l'étude EPITHET, l'infarctus n'atteignait jamais 100% du mismatch, même pour des valeurs très élevées de T_{max} (57). Chez ces mêmes patients non recanalisés, le seuil de $T_{max} > 6$ secondes surestime nettement l'infarctus final : la différence médiane entre volume d'hypoperfusion sévère et de l'infarctus final est supérieure à 100ml (Figure 6).

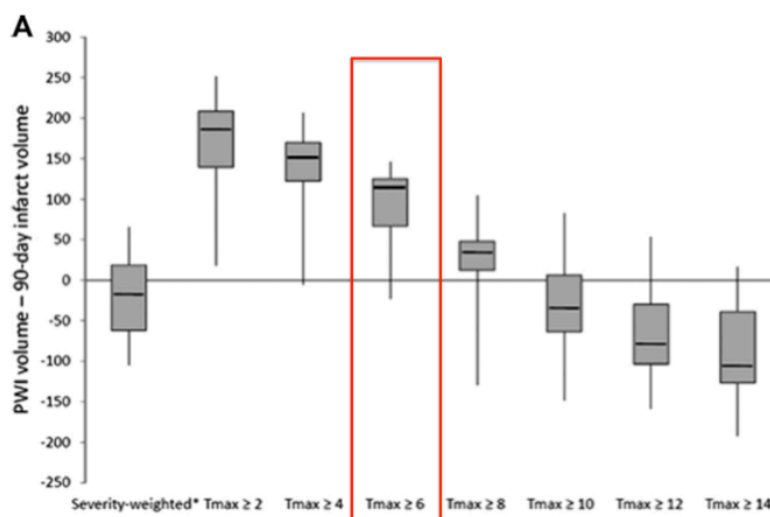


Figure 6: Différence entre volume d'hypoperfusion initiale et volume de l'infarctus final pour différents seuils de Tmax chez 11 patients non recanalisés. Les traits verticaux indiquent les valeurs maximales et minimales, la boîte indique l'interquartile, et les lignes horizontales dans les boîtes indiquent les valeurs médianes. (Tiré de Nagakane et al, Stoke 2012)

Dans une autre étude avec analyse voxel à voxel de patients thrombolysés avec aggravation neurologique précoce dont la plupart n'ont pas recanalisé (8 patients sur 10), la progression de l'infarctus n'a touché qu'une partie limitée du mismatch PWI/DWI malgré l'utilisation du consensuel Tmax > 6 secondes : volume médian de mismatch 90 [IQR 50-142] ml avec une progression de l'infarctus au sein du mismatch de 21 [7-36] ml seulement(63).

Connaître les facteurs influençant le devenir de la pénombre est d'un intérêt majeur. Le temps entre les symptômes et le traitement de revascularisation est le principal facteur pronostique pour le sauvetage de la pénombre et l'amélioration clinique(11). La présence de bonnes collatérales est également un facteur de protection de la pénombre(82). En plus de ces facteurs difficilement modifiables, des facteurs modifiables comme la pression artérielle, le taux de glycémie, l'hyperthermie et le diabète ont montré leur répercussion sur l'évolution de la pénombre(83)(84)(85). Ces études qui se sont concentrées sur les patients non recanalisés ou non reperfusés sont peu nombreuses ou manquent d'analyse « voxel à voxel » pour le calcul du mismatch sauvé.

Nous avons donc émis l'hypothèse que l'ensemble de l'infarctus final ne s'étend pas à l'ensemble du mismatch PWI/DWI chez les non recanalisés. Pour cela, en utilisant les IRMs pré et post thrombolyse après recalage voxel à voxel, nous avons mesuré la proportion de mismatch PWI/DWI sauvée pour différentes valeurs de Tmax. Nous avons également cherché si des caractéristiques cliniques avant thrombolyse peuvent être associées à une proportion de mismatch sauvé plus ou moins importante.

Chapitre VI MATERIELS ET METHODES

6.1. Type d'étude

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local. Il s'agit d'une analyse rétrospective à partir de notre base de donnée implémentée de façon prospective.

6.2. Choix des patients

Notre base de donnée comptait 404 patients avec un infarctus de la circulation antérieure traités uniquement par rt-PA par voie intraveineuse entre Janvier 2003 et Avril 2014.

Les critères d'inclusion étaient :

- Une IRM réalisée avant traitement (IRM₁) incluant au moins une séquence de diffusion (DWI), une angio IRM par temps de vol (3DTOF) et une séquence de perfusion T2* dite de premier passage (PWI),
 - Une IRM de suivi programmée environ 24 heures après le début des symptômes (IRM₂) et incluant au moins une séquence DWI, une séquence 3DTOF,
 - Une occlusion visible sur la séquence 3DTOF initiale,
 - L'absence totale de recanalisation (définie par TICI=0) sur la séquence TOF à 24 heures.
- Le score modifié de reperfusion post thrombolyse dans l'infarctus cérébral (TICI) (annexe 4) est une adaptation pour l'infarctus cérébral du score de recanalisation «Thrombolysis In Myocardial Infarction» (TIMI)(86)

Les critères d'exclusion étaient la présence d'artéfacts gênant l'interprétation sur au moins l'une de ces séquences.

6.3. Données cliniques

Les caractéristiques des patients tel que les antécédents médicaux, les traitements médicamenteux, les facteurs de risque cardiovasculaire, les scores du « National Institutes of Health Stroke Scale » (NIHSS) (annexe 5) à l'admission et à 24 heures, les délais entre le début des symptômes et les IRM initiale et de suivi, ainsi que le délai entre le début des symptômes et la thrombolyse, la pression artérielle et la glycémie à l'admission ont été recueillis de façon prospective.

Le site d'occlusion a été catégorisé en occlusion proximale (artère carotide interne, segments proximaux des artères cérébrales moyenne et antérieure) et distale.

L'amélioration neurologique précoce (Early Neurological Improvement ou ENI) a été définie comme une diminution de 8 points ou plus du score NIHSS dans les 24 premières heures ou un score NIHSS ≤ 1 à 24 heures(87)(59)(88). Le score de Rankin modifié (mRS) a été évalué à trois mois.

6.4. Protocole d'imagerie

Les IRMs avant traitement et de suivi ont été réalisées sur des IRMs 1,5 Tesla (Signa Horizon EchoSpeed jusqu'à Novembre 2008 et Signa EchoSpeed ensuite; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) avec une puissance de gradient de 33mT/m et une antenne tête 8 canaux. Le protocole standard d'IRM comportait des séquences FLAIR, DWI, T2* écho de gradient, 3D TOF et une séquence de perfusion PWI. Le temps total d'acquisition était inférieur à 10 minutes. La séquence DWI consiste en une séquence single-shot echo-planar spin-echo (3 directions; $b=1000s/m^2$). La séquence de perfusion T2* est une séquence en echo planar débutée immédiatement après injection d'un bolus intraveineux (5–7 mL/s) de 20 mL de chélates de Gadolinium. Les paramètres des séquences sont détaillés dans la table 2. Une IRM de suivi était programmée environ 24 heures après l'administration du rt-PA et comportait les mêmes séquences que l'IRM initiale en dehors de la séquence de perfusion. La séquence de perfusion était post traitée sur une console de travail commerciale (Advantage Windows; GE Healthcare) en utilisant le programme BrainStat AIF (READY View software; GE Healthcare) permettant le calcul du Tmax en utilisant une déconvolution circulaire de la courbe de concentration tissulaire en fonction du temps par l'AIF (42).

	DWI	3D TOF	FLAIR	T2*	PWI
TE (ms)	81.6 (min)	20 (min)	152	13	60
TR (ms)	6675	3.1 (min)	8375	460	2000
TI (ms)			2093		
Angle de bascule		17°		25°	90°
2D ou 3D	2D	3D	2D	2D	2D
Pulse de séquence	Echo de spin, EPI	Echo de gradient (SPGR)	Echo de spin	Echo de gradient	Echo de gradient, EPI
FOV	24	20	24	24	24
Epaisseur de coupe / espacement entre les coupes (mm)	6/0	1.2	6/0	6/0	6/0
Temps d'acquisition	1 min	2 min 4 s	2 min 15 s	59 s	50 s

Table 2 : Paramètres d'acquisition des séquences d'IRM.

6.5. Traitement des images

6.5.1. Recalage des images

Les images de l'IRM₂ ont été recalées à celles de l'IRM₁ par recalage 3D rigide automatique grâce au logiciel FLIRT de FSL (Oxford, England). Le recalage était évalué visuellement et corrigé manuellement dès que nécessaire. (Figure 7)

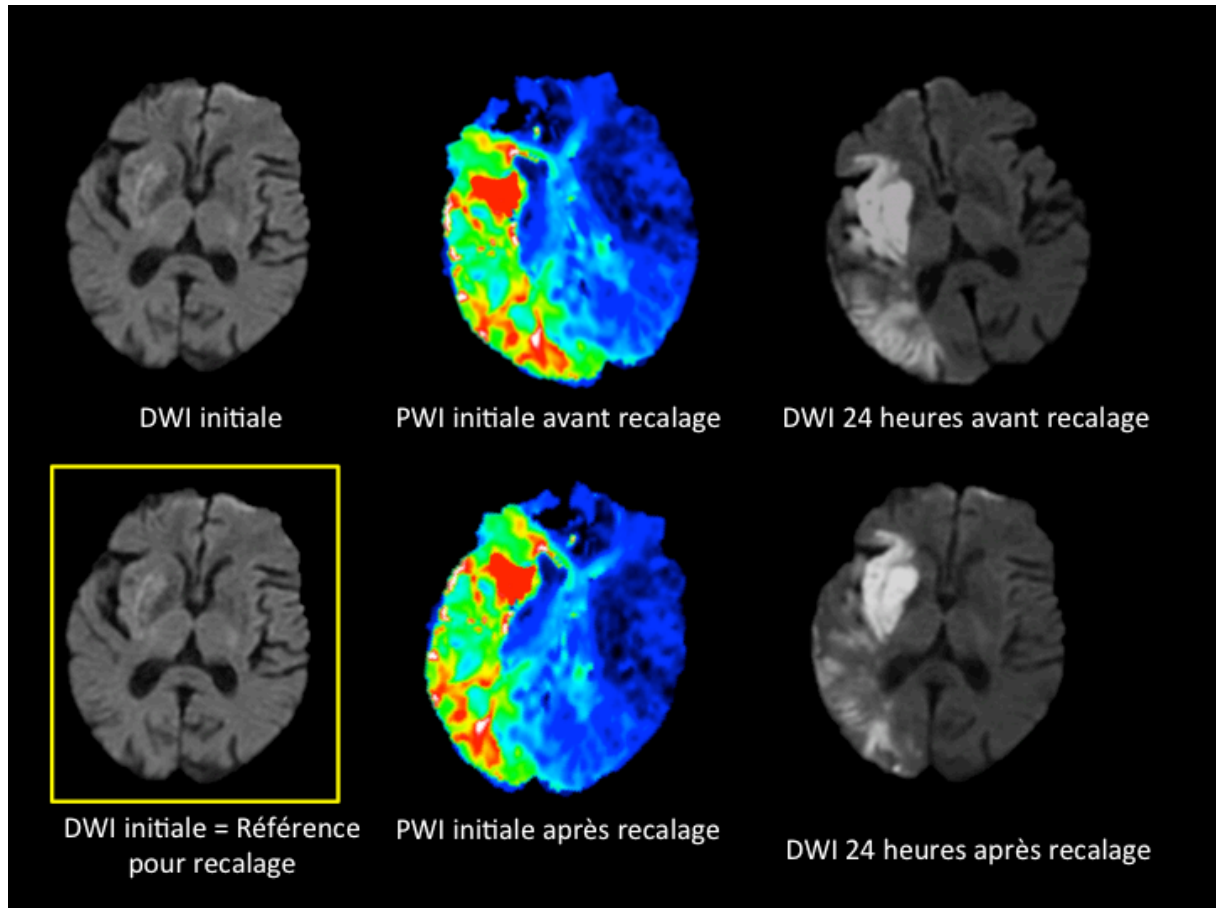


Figure 7 : Recalage 3D rigide automatique des cartographies de Tmax pré-traitement (PWI initiale) et de la séquence de diffusion à 24 heures (DWI 24 heures) sur la séquence de diffusion pré-traitement (DWI initiale)

6.5.2. Segmentation

Les anomalies de signal sur les séquences DWI_1 et DWI_2 ont été segmentées par contourage manuel grâce au logiciel MANGO version 3.1.2(59). Les zones segmentées sont appelées régions d'intérêt (ROI) sur les séquences de diffusion. La ROI contenant les anomalies en diffusion était projetée sur la cartographie du coefficient apparent de diffusion (ADC), pour exclure les zones d'effet « T2 shine-through » et inclure les zones de restriction de l'ADC avec anomalies subtiles sur la séquence DWI (dans les régions profondes notamment). Les remaniements hémorragiques étaient inclus dans la ROI DWI_2 afin de ne pas surestimer le mismatch sauvé (Figure 8).

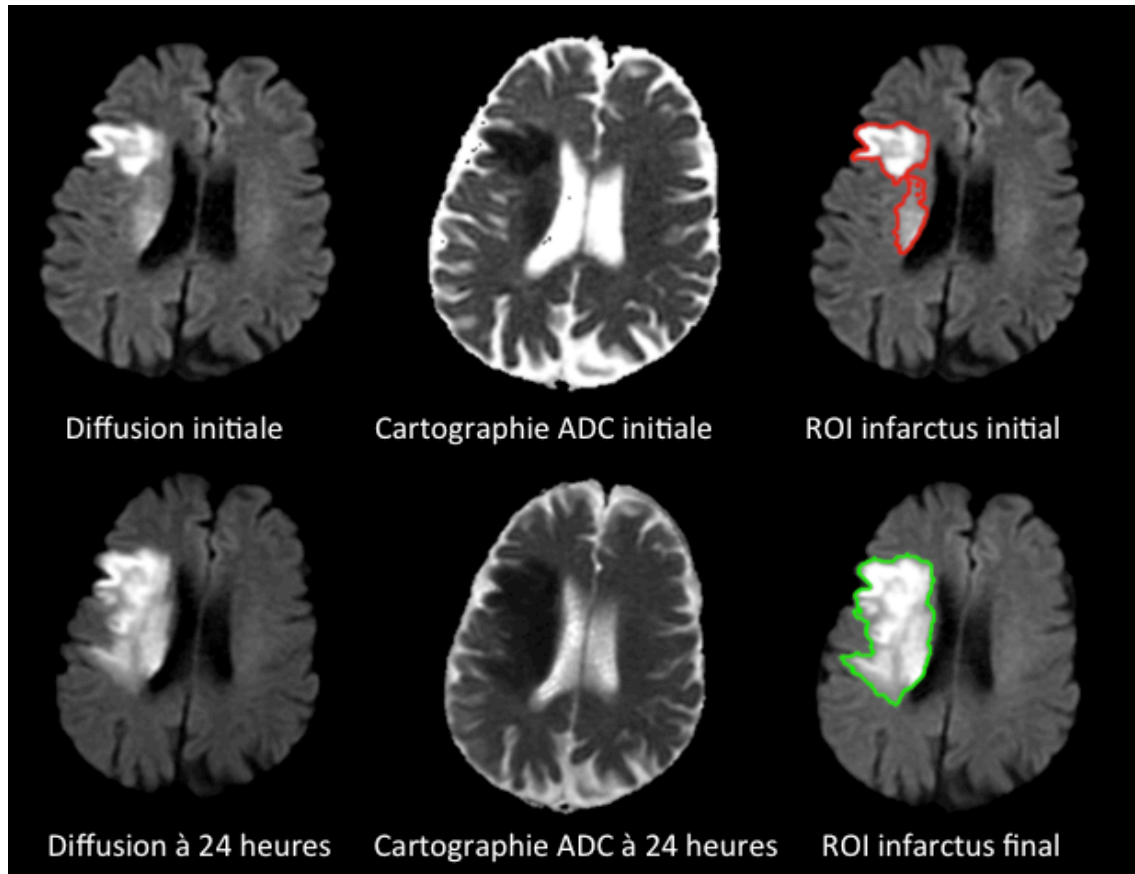


Figure 8 : Segmentation de l'infarctus initial et de l'infarctus final à partir de la séquence de diffusion et de la cartographie d'ADC.

Les anomalies de signal sur les séquences de perfusion ont été segmentées à l'aide d'une combinaison d'outils de seuillage et de dessin. Un masque 3D du cerveau, déterminé sur la cartographie d'ADC grâce à un seuil $1.3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, était projeté sur la cartographie de Tmax afin d'exclure le liquide céphalo-rachidien et les plexus choroïdes (Figure 9). Trois seuils de Tmax différents ont été prédéfinis pour définir les zones d'hypoperfusion (> 6 secondes, > 8 secondes et > 10 secondes).

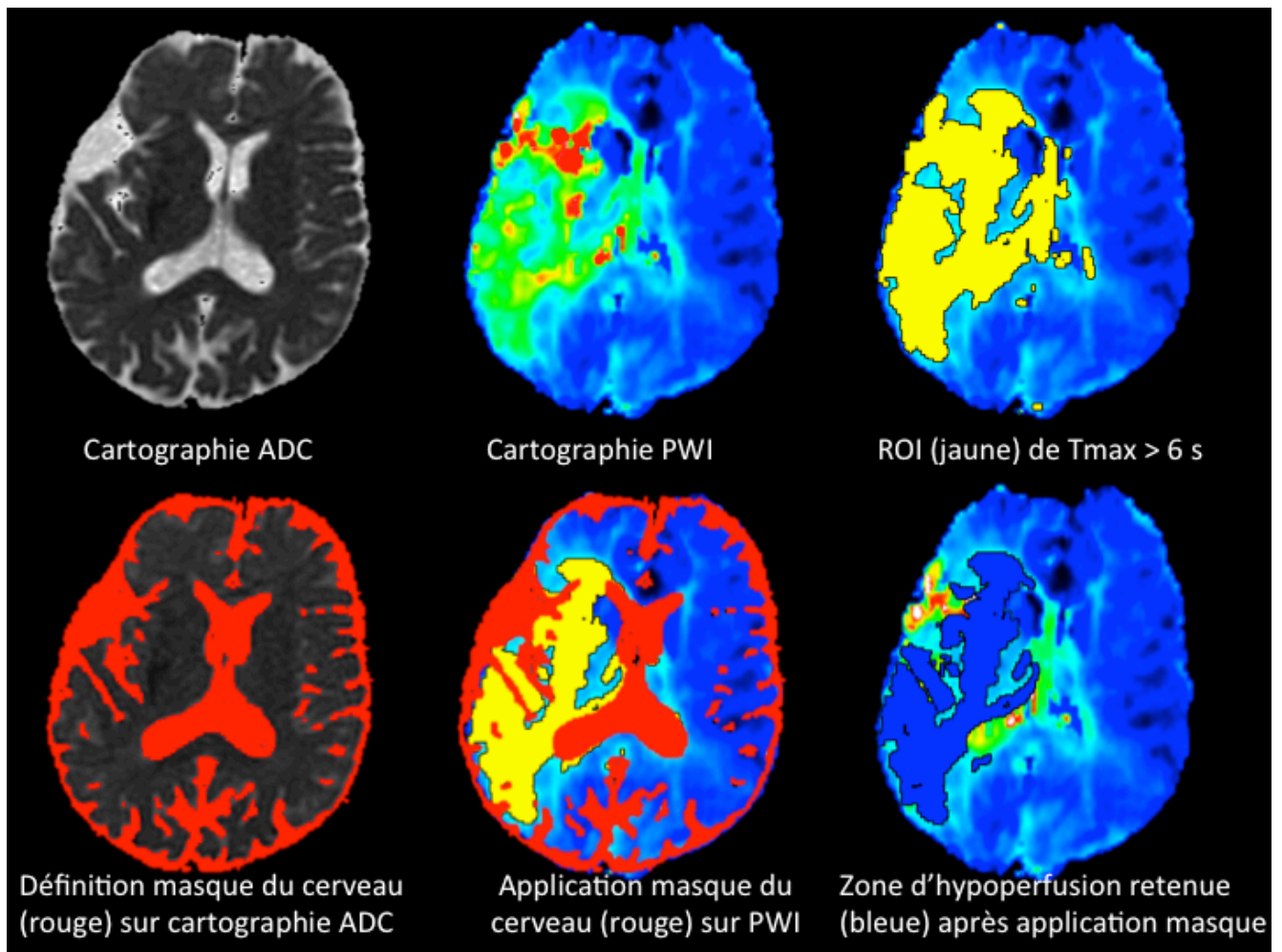


Figure 9 : Application du masque 3D du cerveau. Patient avec infarctus du territoire sylvien droit porteur d'un kyste arachnoïdien insulaire droit, responsable d'une surestimation de la zone d'hypoperfusion. Le masque du cerveau est créé par seuillage du signal du liquide céphalo-rachidien. Ce masque 3D du cerveau, appliqué sur la cartographie de Tmax, permet de s'affranchir de ces zones de fausse augmentation du Tmax.

6.5.3. Délimitation du mismatch et calcul du pourcentage du mismatch sauvé

Le mismatch PWI/DWI correspondait aux voxels hypoperfusés initialement et ne se superposant pas avec les anomalies de signal de la DWI₁. Ce mismatch PWI/DWI a été combiné à la ROI DWI₂ afin de déterminer le mismatch sauvé pour chaque patient et pour chaque seuil d'hypoperfusion.

On calculait ensuite le pourcentage de mismatch sauvé comme étant :

$$\frac{\text{volume de mismatch sauvé}}{\text{volume de mismatch}} \times 100$$

Ces ratios étaient préférés aux volumes absolus afin de tenir compte de la variabilité liée au volume du mismatch et de permettre la comparaison inter patient(82).

Nous avons également réalisé une analyse paramétrique avec les valeurs moyennes de Tmax dans les ROIs « mismatch sauvé » et « mismatch infarci ».

Nous avons focalisé notre attention sur les voxels du mismatch perfusion/diffusion défini par 3 seuils de Tmax. Les voxels en dehors des limites du mismatch PWI/DWI (oligémie et tissu cérébral non hypoperfusé) n'étaient pas pris en compte dans l'analyse.

6.6. Analyse statistique

Toutes les variables continues étaient décrites par la médiane et l'écart interquartile. Nous avons cherché une association entre le pourcentage de mismatch sauvé et l'âge, le tabagisme, les antécédents de diabète, d'hypertension, la pression artérielle et la glycémie à l'admission. La significativité de ces associations a été étudiée grâce au test U-de Mann-Whitney pour les variables qualitatives, au test de Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles et au test de corrélation de Spearman pour les variables quantitatives. Les valeurs moyennes de Tmax au sein du mismatch infarci et sauvé ont été comparées grâce à un test apparié de Wilcoxon. Les pourcentages de mismatch sauvé chez les patients avec et sans ENI ont été comparés par un test U-de Mann-Whitney. Toutes ces analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS Inc., 20.0.

Chapitre VII RESULTATS

Parmi les 404 patients admis pour accident ischémique de la circulation antérieure traités par rt-PA, 347 patients ont été exclus en raison:

- D'un scanner réalisé initialement ou d'artéfacts sévères sur l'IRM initiale (n=44),
- De l'absence de séquence de perfusion sur l'IRM initiale (n= 128),
- D'un examen de suivi par scanner ou la présence d'importants artéfacts sur l'IRM de suivi (n=4),
- De l'absence d'occlusion visible initialement (n=33),
- De la présence d'une recanalisation partielle ou complète (TICI> 0, n=138).

Les patients exclus ne différaient pas des 57 patients inclus concernant l'âge, le délai de traitement, le score NIHSS initial. Les caractéristiques des 57 patients inclus sont détaillées dans la table n°3.

Table 3 : Caractéristiques des patients, n=57

Age, année	74 (58-81)
Homme, n (%)	31/57 (54)
Antécédents d'hypertension, n (%)	36/57 (63)
Antécédents de diabète, n (%)	9/57 (16)
Fumeurs, n (%)	21/57 (37)
Antécédents de dyslipidémie, n (%)	21/57 (37)
Antécédents d'AVC, n (%)	3/57 (5)
NIHSS à l'admission	15 (12-20)
NIHSS à 24 heures	16 (9-21)
Délai symptômes-traitement, min	155 (120-185)
Délai symptômes-IRM₁, min	122 (85-142)
Délai symptômes-IRM₂, heures	24 (21-28.5)
Occlusion proximale, n (%)	49/57 (86)
Occlusion distale, n (%)	8/57 (14)
Volume d'infarctus initial mL	22.8 (8.1 -62.1)
Volume d'infarctus final, mL	63 (27.7-167.2)
Progression de l'infarctus, mL	43.9 (13.6-79.7)

Les caractéristiques des patients sont exprimées en médiane (écart interquartile) ou nombre de patients (pourcentage de patients)

Une proportion importante de mismatch ne s'infarcissait pas : en utilisant le seuil de $T_{max} > 6$ secondes, 60,4% [40-83,8] du mismatch échappait à l'infarctissement. Ce pourcentage n'était pas significativement différent entre les patients avec occlusion proximale ou distale (61,4% [41,7-86] vs 45,7% [23,6-77,3]), $P=0,17$).

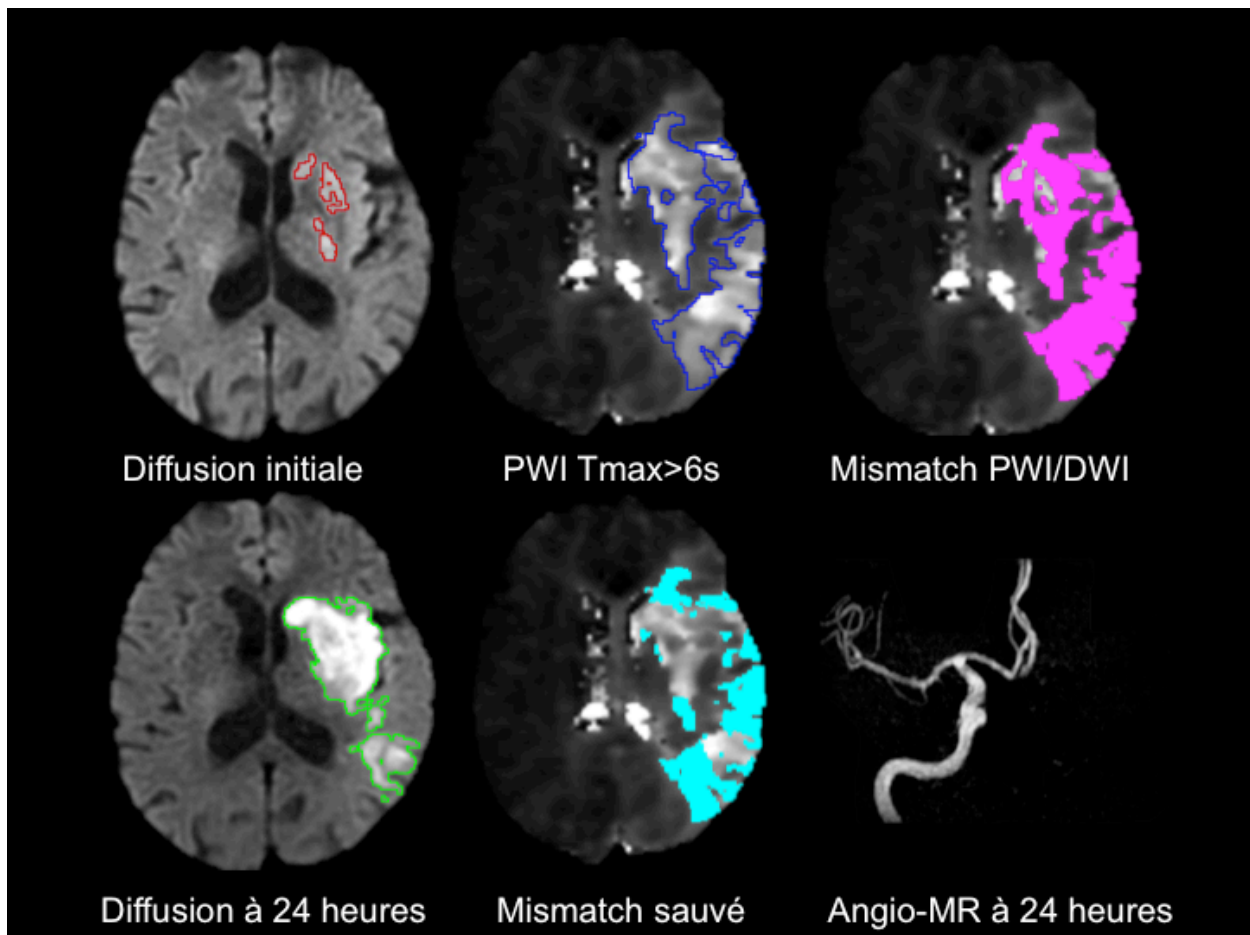


Figure 10 : IRM initiale et de suivi à 24 heures chez une patiente de 65 ans avec infarctus du territoire sylvien gauche sur occlusion de l'artère carotide interne (non illustrée), thrombolysée 108 minutes après le début des symptômes (NIHSS initial =12). L'IRM initiale montre un large mismatch PWI/DWI (93,2 ml) dont 59% (55ml) a été sauvé à 24 heures (NIHSS à 24 heures= 16) malgré l'absence de recanalisation.

Le pourcentage de mismatch sauvé n'était pas corrélé au volume du mismatch ($r=0,04$, $P=0,77$) mais était corrélé négativement avec l'augmentation du volume des anomalies de diffusion initiale ($r=-0,633$, $p<0,001$).

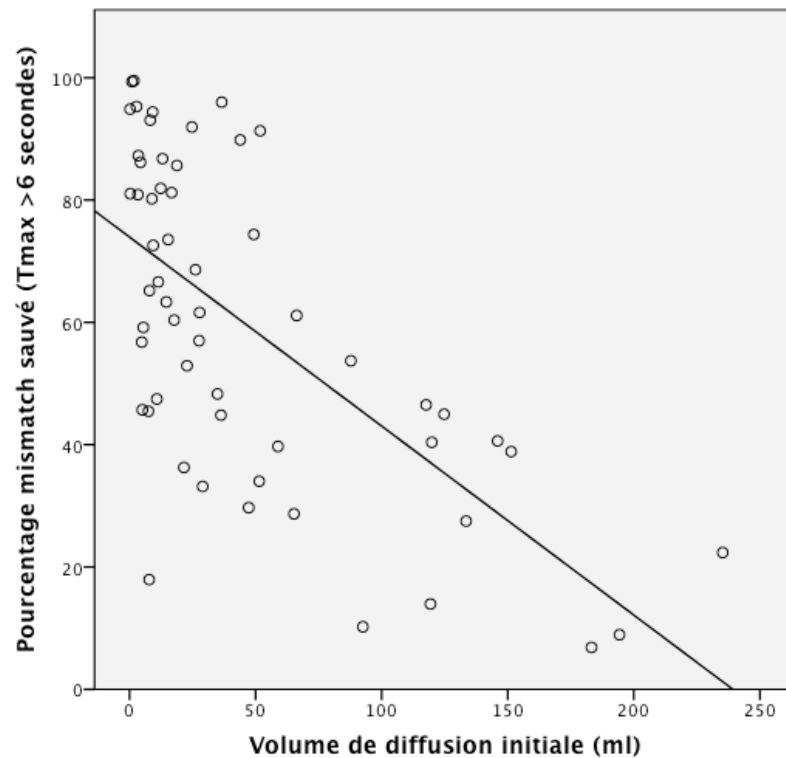


Figure 11 : Distribution du pourcentage de mismatch sauvé à 24 heures en fonction du volume de l'infarctus initial. Coefficient de corrélation de Spearman : $r=-0,633$

Le mismatch sauvé était initialement moins sévèrement hypoperfusé que le mismatch infarcté (Tmax: 8,3sec [7,8-9,1] vs 10,2 [8,9-11,4], $P<0,001$).

Les patients diabétiques avaient un pourcentage de mismatch sauvé plus faible que les non diabétiques (41,7 vs 62,9% vs for mismatch > 6 secondes, $P=0,046$). Il n'y avait pas d'association significative entre le pourcentage de mismatch sauvé et l'âge, le tabagisme, l'hypertension, la pression artérielle ou la glycémie initiales.

Parmi les 57 patients, 8(14%) avaient présenté une amélioration neurologique précoce (ENI). Ces 8 patients avec ENI avaient un pourcentage de mismatch sauvé significativement plus important que ceux sans ENI (88,8% vs 56,8%, $P=0,009$). Les 25% de patients sauvant le moins de mismatch (quartile inférieur) avaient un NIHSS à 24 heures et un Rankin à 3 mois plus élevés que les 25% de patients sauvant le plus de mismatch (quartile supérieur) (NIHSS médian à 24h : 20 vs 9 $p=0,003$ et Rankin médian à 3 mois : 5,1 vs 2,3 $p<0,001$).

Comme montré dans la Table 4, le pourcentage de mismatch sauvé diminuait avec les seuils de Tmax plus stricts (50,5% [30,1-80,0] pour Tmax > 8 secondes et 41,1% [22,2-70,3] pour Tmax > 10 secondes, p<0.001). Tous les résultats significatifs précédemment décrits pour Tmax > 6 secondes restaient significatifs pour Tmax > 8 et 10 secondes.

Table 4 : Comparaison des volumes et des pourcentages en fonction du seuil de Tmax. Les seuils de Tmax sont exprimés en médiane (interquartile)

	Seuils de Tmax			Significativité
	Tmax>6s	Tmax>8s	Tmax>10s	P
Hypoperfusion, mL	89.6 (45.1-147)	49.5 (21.3-93.2)	25.3 (10.9-67.4)	P<0.001
Mismatch PWI/DWI, mL	63.7 (29-95.9)	33.9 (9.1-49.6)	15.2 (4.2- 26.1)	P<0.001
Mismatch sauvé mL	28.4 (14.1-59.3)	13 (3.3-25.8)	4.5 (1.1-10.6)	P<0.001
Mismatch sauvé, %	60.4 (40.1-83.8)	50.5 (30.8-80)	41.1 (22.2-70.3)	P<0.001

Chapitre VIII DISCUSSION

En se basant sur une population de 57 patients non recanalisés après thrombolyse intraveineuse et utilisant une analyse « voxel à voxel », nous avons montré qu'il existait une proportion significative ($\approx 60\%$) de mismatch PWI/DWI qui échappait à l'infarctissement et ceci avec des seuils de Tmax élevés ($T_{max} > 6, 8$ et 10 secondes). Nous avons également trouvé une variabilité interindividuelle avec des proportions de mismatch sauvé plus faibles chez les patients diabétiques.

Cette importante proportion de mismatch sauvé PWI/DWI, défini selon l'état-de-l'art avec $T_{max} > 6$ secondes, chez les patients non recanalisés 24 heures après la thrombolyse mérite une attention particulière. Dans l'étude EPITHET, le risque d'infarctissement en fonction de la sévérité de l'hypoperfusion a été analysé chez 11 patients non recanalisés après thrombolyse. Dans cette analyse « voxel à voxel », le risque médian d'infarctissement n'était que 28%, 40% et 58% pour les tranches de Tmax 6-8 secondes, 8-10 secondes et 10-12 secondes respectivement. De plus, comme dans notre étude, ce risque n'atteignait jamais 100% même avec les plus hautes valeurs de Tmax(57). Dans une autre cohorte de patients thrombolysés et non thrombolysés le taux le plus faible de pénombre sauvé était de 30%(26). Malgré l'absence d'information sur l'état artériel à 24 heures, il est probable que certains patients n'étaient pas recanalisés et sauvaient tout de même au moins 30 % de leur mismatch PWI/DWI.

Notre résultat de 60% de mismatch sauvé pour un $T_{max} > 6$ secondes semble contradictoire avec les résultats de l'étude DEFUSE, montrant que l'hypoperfusion déterminée par $T_{max} > 6$ secondes fournissait une approximation raisonnable de l'hypoperfusion critique destinée à s'infarctiser en l'absence de reperfusion (58)(50). Chez 9 patients de l'étude DEFUSE(50) en échec de reperfusion, les anomalies de perfusion initiale sous estimaient le volume de l'infarctus final suggérant que l'infarctus final occupait la totalité du mismatch PWI/DWI. Outre des fenêtres thérapeutiques et des tailles d'échantillon différentes, il existe également d'importantes différences méthodologiques entre l'étude DEFUSE et la nôtre. La force de notre méthodologie réside sur notre focalisation d'intérêt sur le devenir des voxels au sein du mismatch PWI/DWI comme marqueur de pénombre. Olivot et al(50), ont comparé le volume du mismatch au volume de l'infarctus final sans analyse « voxel-à-voxel ». Or, l'infarctus final est composé du mismatch infarcté et de l'infarctus au delà des limites du mismatch(26)(89). Il est probable que l'infarctissement au delà du mismatch, de taille significative

chez les patients non recanalisés, compense les voxels du mismatch sauvé. On explique ainsi qu'en l'absence de recalage, les volumes d'hypoperfusion et d'infarctus final soient comparables dans l'étude d'Olivot.

Nous avons trouvé une grande hétérogénéité interindividuelle du pourcentage de mismatch PWI/DWI sauvé. Le devenir de la pénombre est lié à de multiples facteurs aussi bien métaboliques qu'hémodynamiques. Dans notre cohorte, les diabétiques ont des pourcentages de mismatch sauvé plus faible que les non diabétiques. La microangiopathie diabétique conduit à une baisse de la vasoréactivité et ainsi à une perte de l'autorégulation du territoire de l'artère occluse expliquant ce résultat(90). Toutefois nous n'avons pas reproduit l'association entre l'hyperglycémie pré thrombolyse et la plus faible proportion de mismatch sauvé trouvé par d'autres auteurs(85). Cette divergence avec les autres auteurs pourrait être liée à la correction rapide de l'hyperglycémie et à son monitoring durant les 24 premières heures. Notre faible nombre de patients peut expliquer l'absence d'association entre la proportion de mismatch sauvé et la pression artérielle à l'admission ou les antécédents d'hypertension artérielle, qui ont été précédemment associés avec la croissance de l'infarctus(91). En revanche, l'influence de ces paramètres ne persistait pas dans la littérature chez des patients avec une reperfusion, même incomplète(82). Les fluctuations de la glycémie et la pression artérielle durant les 24 premières heures sont vraisemblablement plus pertinentes qu'une simple valeur avant traitement pour expliquer la variabilité interindividuelle du devenir de la pénombre.

Les autres raisons de cette variabilité individuelle d'évolution de la pénombre chez les patients non recanalisés sont certainement liées à la présence d'une collatéralité et d'un certain degré de reperfusion. Bien que non directement imagée dans notre étude, la circulation collatérale a un impact majeur sur l'évolution de la pénombre, notamment en l'absence de recanalisation(82). De bonnes collatérales permettent d'étendre la fenêtre thérapeutique de l'infarctus cérébral en ralentissant la nécrose du tissu pénombral(92). Les patients non recanalisés avec des pourcentages élevés de mismatch sauvé devaient avoir de meilleures collatérales que ceux avec de faibles pourcentages de mismatch sauvé. Les mauvaises collatérales expliquent aussi l'association entre faible pourcentage de mismatch sauvé et les volumes de diffusion avant traitement plus importants. Il existe une interaction complexe entre les collatérales, la présence d'une pénombre, une

reperfusion efficace et la progression de l'infarctus(92). Les valeurs de la séquence PWI avant traitement représentent une photographie instantanée de l'état de la perfusion cérébrale et ne parviennent pas à refléter entièrement les variations de la perfusion cérébrale qui peuvent survenir dans les premières heures après la thrombolyse même chez les patients non recanalisés(44). Une reperfusion partielle peut probablement expliquer la part de mismatch sauvé que nous avons trouvée. L'absence de recanalisation chez tous nos patients ne permet pas d'exclure un certain degré de reperfusion puisque absence de recanalisation et reperfusion peuvent co-exister(57)(93). Dans une étude récente, une reperfusion a été observée chez 10/55 (18%) des patients non recanalisés à 24 heures(94). Etant donné, l'importance de la reperfusion devant la recanalisation pour prédire l'évolution clinique et de l'imagerie(94), une reperfusion partielle explique probablement amélioration neurologique précoce (ENI) de 8 (14%) de nos patients non recanalisés. De façon importante ces 8 patients avec ENI avaient également des pourcentages de mismatch sauvé plus importants que les autres patients. Le fait que les pourcentages de mismatch sauvé soient corrélés à l'amélioration clinique ne fait pas que renforcer la validité méthodologique de notre étude et confirme qu'il s'agit bien de pénombre sauvée chez les non recanalisés au même titre que les recanalisés.

Notre étude comporte certaines limites. Premièrement, le nombre de patients sans recanalisation reste limité bien qu'ils aient été extraits d'une large base de donnée prospective de patients thrombolysés avec des IRMs initiales (comportant une séquence PWI) et des IRMs de suivi à 24 heures. Deuxièmement nos résultats ne reflètent pas l'histoire naturelle du mismatch en cas d'occlusion persistante puisque tous les patients ont été traités par thrombolyse intraveineuse qui a pu limité la croissance de l'infarctus. Nous ne pouvons exclure que le rt-PA ait pu lysé la distalité du thrombus. Troisièmement, une séquence de perfusion à 24 heures n'était pas disponible pour évaluer la reperfusion. Quatrièmement nous avons utilisé le Tmax pour délimiter la zone d'hypoperfusion qui reflète une combinaison d'effets hémodynamiques. Il est probable que le Tmax associé à d'autres paramètres de perfusion pourrait améliorer la compréhension du devenir du mismatch PWI/DWI.

Conclusion

Le traitement de l'infarctus cérébral repose sur le sauvetage de la pénombre ischémique qui est le tissu à risque d'infarctissement en l'absence de reperfusion. L'IRM multimodale, à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, joue un rôle primordial grâce à une approximation de cette pénombre par le mismatch PWI/DWI. Aujourd'hui encore, trop peu de patients victimes d'un infarctus cérébral accèdent à la thrombolyse en raison de l'étroite fenêtre thérapeutique. La sélection des patients sur la présence d'un mismatch PWI/DWI permettrait d'élargir la fenêtre thérapeutique avec de bons résultats cliniques.

Notre travail sur l'étude du devenir de la pénombre, évaluée par le mismatch PWI/DWI déterminé avec un seuil $T_{max} > 6$ secondes, montre qu'une importante part ne s'infarcit pas chez les patients non recanalisés après thrombolyse. On confirme également que le risque d'infarctissement du mismatch augmente avec l'importance de l'hypoperfusion.

Compte tenu des différences entre recanalisation et reperfusion, ces données restent à confirmer en étudiant les patients non reperfusés à 24 heures. Une telle étude serait méthodologiquement proche de la nôtre avec l'ajout d'une séquence de perfusion cérébrale lors de l'IRM de suivi afin d'évaluer la reperfusion. Un problème méthodologique résiderait dans l'absence de définition consensuelle de la non-reperfusion.

Notre étude ne remet pas en cause le concept de pénombre ni le seuil de T_{max} de 6 secondes pour séparer oligémie et pénombre. Notre étude nous fait garder à l'esprit que la prédiction individuelle du risque d'extension de l'infarctus, à partir des données de perfusion initiale, reste délicate.

Cette proportion importante de mismatch sauvé chez les patients non recanalisés mérite toutefois une attention particulière. Le sauvetage de la pénombre est probablement dû à la présence de vaisseaux collatéraux fonctionnels reprenant en charge le territoire hypoperfusé. Il est donc légitime de se poser les questions suivantes :

- La qualité des collatérales pourrait-elle avoir un impact sur la décision de thrombolyse ?
- Pourrait-il être bénéfique d'inclure une évaluation des collatérales par imagerie non invasive pour les patients à la phase aiguë des infarctus ?

Bibliographie

1. Ministère de la santé. Plan d'actions AVC 2010-2014.pdf [Internet]. avril, 2010. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-national-d-actions-avc-2010-14.html>
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
3. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–8.
4. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11–20.
5. Leys D, Cordonnier C, Debette S, Hacke W, Ringelstein EB, Giroud M, et al. Facilities available in French hospitals treating acute stroke patients: comparison with 24 other European countries. *J Neurol*. 2009 Mar 1;256(6):867–73.
6. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1713–6.
7. Ministère de la santé. Les chiffres clés de l'AVC [Internet]. 2013 Oct. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html>
8. De Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne: apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution. Prévalence [Internet]. 2012 [cited 2015 Feb 19];10(1). Available from: http://handicap.foxoo.com/_internautes/0000006120/photos/beh%201%20janvier%202012%20170112.pdf
9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
10. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. 2006 Jan 1;37(1):263–6.
11. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768–74.
12. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992 Jul 1;32(1):78–86.
13. Christou I, Burgin WS, Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial status after intravenous TPA therapy for ischaemic stroke. A need for further interventions. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2001 Sep;20(3):208–13.
14. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
15. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.
16. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.
17. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. 2000 May 13;355(9216):1670–4.

18. Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000 Jun 1;31(6):1240–9.
19. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977 Jan 1;8(1):51–7.
20. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 Nov 1;12(6):723–5.
21. Morawetz RB, Crowell RH, DeGirolami U, Marcoux FW, Jones TH, Halsey JH. Regional cerebral blood flow thresholds during cerebral ischemia. *Fed Proc*. 1979 Oct;38(11):2493–4.
22. Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 150 positron emission tomography. *Stroke*. 1981 Jul 1;12(4):454–9.
23. Physiopathologie de l’ischémie cérébrale aiguë : approche clinique au moyen de l’imagerie physiologique [Internet]. EM-Consulte. [cited 2015 May 28]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/103738/alertePM>
24. le point sur... - Imagerie de perfusion : principes et applications cliniques [Internet]. EM-Consulte. [cited 2015 Jun 29]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/122157/le-point-sur?-imagerie-de-perfusion-principes-et>
25. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Geography, Structure, and Evolution of Diffusion and Perfusion Lesions in Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution (DEFUSE). *Stroke*. 2009 Oct 1;40(10):3245–51.
26. Alawneh JA, Jones PS, Mikkelsen IK, Cho T-H, Siemonsen S, Mouridsen K, et al. Infarction of “non-core-non-penumbra” tissue after stroke: multivariate modelling of clinical impact. *Brain*. 2011 Jun 1;134(6):1765–76.
27. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond Mismatch Evolving Paradigms in Imaging the Ischemic Penumbra With Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2003 Nov 1;34(11):2729–35.
28. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, Sayette V de la, Doze FL, Viader F, et al. Prolonged Persistence of Substantial Volumes of Potentially Viable Brain Tissue After Stroke A Correlative PET-CT Study With Voxel-Based Data Analysis. *Stroke*. 1996 Apr 1;27(4):599–606.
29. Henninger N, Sicard KM, Schmidt KF, Bardutzky J, Fisher M. Comparison of Ischemic Lesion Evolution in Embolic Versus Mechanical Middle Cerebral Artery Occlusion in Sprague Dawley Rats Using Diffusion and Perfusion Imaging. *Stroke*. 2006 May 1;37(5):1283–7.
30. Campbell BC, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Aug;33(8):1168–72.
31. Davis S, Donnan GA. Time Is Penumbra: Imaging, Selection and Outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):59–72.
32. Tisserand M. Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l’encéphale chez l’adulte: technique, résultats normaux et pathologiques. *EMC - Radiol Imag Médicale - Musculosquelettique - Neurol - Maxillofac*. 2014 Dec;9(74):1–20.
33. Ract I, Ferré J-C, Ronzière T, Leray E, Carsin-Nicol B, Gauvrit J-Y. Improving detection of ischemic lesions at 3Tesla with optimized diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol*. 2014 Mar;41(1):45–51.
34. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR Imaging Findings That Are Useful in Dating Ischemic Stroke. *RadioGraphics*. 2012 Sep;32(5):1285–97.
35. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Iwanaga T, Watanabe M, et al. Intravenous thrombolysis based on diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*.

2011;31(5):435–41.

36. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):978–86.

37. Oppenheim C, Samson Y, Dormont D, Crozier S, Manaï R, Rancurel G, et al. DWI prediction of symptomatic hemorrhagic transformation in acute MCA infarct. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2002 Mar;29(1):6–13.

38. Danière F, Edjlali-Goujon M, Mellerio C, Turc G, Naggara O, Tselikas L, et al. MR screening of candidates for thrombolysis: How to identify stroke mimics? *J Neuroradiol*. 2014 Dec;41(5):283–95.

39. Cosnard G. Imageries de diffusion et de perfusion en IRM à la phase hyperaiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique. *J Radiol*. 2000;(81):858–69.

40. Barbier EL. T2-*weighted perfusion MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Dec;94(12):1205–9.

41. Lesage A. Comparaison des méthodes de quantification du volume des lésions ischémiques par imagerie de diffusion / perfusion à la phase aiguë de l'infarctus cérébral [Thèse d'exercice]. Lille; 2012.

42. Calamante F, Christensen S, Desmond PM, Ostergaard L, Davis SM, Connelly A. The Physiological Significance of the Time-to-Maximum (Tmax) Parameter in Perfusion MRI. *Stroke*. 2010 Jun 1;41(6):1169–74.

43. Campbell BCV, Christensen S, Foster SJ, Desmond PM, Parsons MW, Butcher KS, et al. Visual Assessment of Perfusion-Diffusion Mismatch Is Inadequate to Select Patients for Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):592–6.

44. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, et al. Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Thresholds Identifying Core, Irreversibly Infarcted Tissue. *Stroke*. 2003 Jun 1;34(6):1425–30.

45. Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, Kemp SM, Bammer R, Wechsler LR, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Jan 9;28(5):887–91.

46. Neumann-Haefelin T, Wittsack H-J, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, et al. Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI The DWI/PWI Mismatch Region in Acute. *Stroke*. 1999 Aug 1;30(8):1591–7.

47. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May 1;78(5):485–91.

48. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Oppenheim C, Peeters A, Robert AR, et al. Which MR-derived Perfusion Parameters are the Best Predictors of Infarct Growth in Hyperacute Stroke? Comparative Study between Relative and Quantitative Measurements. *Radiology*. 2002 May 1;223(2):361–70.

49. Røhl L, Østergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Andersen G, Sakoh M, et al. Viability Thresholds of Ischemic Penumbra of Hyperacute Stroke Defined by Perfusion-Weighted MRI and Apparent Diffusion Coefficient. *Stroke*. 2001 May 1;32(5):1140–6.

50. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2009 Feb;40(2):469–75.

51. Churilov L, Liu D, Ma H, Christensen S, Nagakane Y, Campbell B, et al. Multiattribute selection of acute stroke imaging software platform for Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) clinical trial. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2013 Apr;8(3):204–10.

52. Butcher KS, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, Bladin C, et al. Refining the

- Perfusion–Diffusion Mismatch Hypothesis. *Stroke*. 2005 Jun 1;36(6):1153–9.
53. Lin L, Bivard A, Levi CR, Parsons MW. Comparison of Computed Tomographic and Magnetic Resonance Perfusion Measurements in Acute Ischemic Stroke: Back-to-Back Quantitative Analysis. *Stroke*. 2014 Jun 1;45(6):1727–32.
 54. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirneni A, Liggins J, Zaharchuk G, et al. Early Diffusion-Weighted Imaging and Perfusion-Weighted Imaging Lesion Volumes Forecast Final Infarct Size in DEFUSE 2. *Stroke*. 2013 Mar 1;44(3):681–5.
 55. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. Maps of Time to Maximum and Time to Peak for Mismatch Definition in Clinical Stroke Studies Validated With Positron Emission Tomography. *Stroke*. 2010 Dec 1;41(12):2817–21.
 56. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):755–68.
 57. Nagakane Y, Christensen S, Ogata T, Churilov L, Ma H, Parsons MW, et al. Moving Beyond a Single Perfusion Threshold to Define Penumbra A Novel Probabilistic Mismatch Definition. *Stroke*. 2012 Jun 1;43(6):1548–55.
 58. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Relationships Between Cerebral Perfusion and Reversibility of Acute Diffusion Lesions in DEFUSE Insights from RADAR. *Stroke*. 2009 May 1;40(5):1692–7.
 59. Soize S, Tisserand M, Charron S, Turc G, Ben Hassen W, Labeyrie M-A, et al. How Sustained Is 24-Hour Diffusion-Weighted Imaging Lesion Reversal?: Serial Magnetic Resonance Imaging in a Patient Cohort Thrombolized Within 4.5 Hours of Stroke Onset. *Stroke*. 2015 Mar 1;46(3):704–10.
 60. Heiss W-D. The Ischemic Penumbra: Correlates in Imaging and Implications for Treatment of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(4):307–20.
 61. Falcao ALE, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*. 2004 Nov 1;56(5):695–701.
 62. Ma H, Zavala JA, Teoh H, Churilov L, Gunawan M, Ly J, et al. Fragmentation of the Classical Magnetic Resonance Mismatch “Penumbra” Pattern With Time. *Stroke*. 2009 Dec 1;40(12):3752–7.
 63. Tisserand M, Seners P, Turc G, Legrand L, Labeyrie M-A, Charron S, et al. Mechanisms of Unexplained Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2014;STROKEAHA – 114.
 64. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508–17.
 65. Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, Silva DAD, Mlynash M, et al. RAPID Automated Patient Selection for Reperfusion Therapy A Pooled Analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011 Jun 1;42(6):1608–14.
 66. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860–7.
 67. Mlynash M, Lansberg MG, Silva DAD, Lee J, Christensen S, Straka M, et al. Refining the Definition of the Malignant Profile Insights From the DEFUSE-EPITHET Pooled Data Set. *Stroke*. 2011 May 1;42(5):1270–5.
 68. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time Diffusion-Perfusion Mismatch Analysis in

- Acute Stroke. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Nov;32(5):1024–37.
69. Fisher M, Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Supplement 1):S79–85.
 70. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Heiland S, Steiner T, Schwab S, et al. Monitoring Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke With Diffusion and Perfusion MRI. *Stroke*. 2000 Jun 1;31(6):1318–28.
 71. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C, Albers GW, Crespigny A de, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and IV tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology*. 1999 Jun 1;52(9):1792–8.
 72. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002 Jan 1;51(1):28–37.
 73. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299–309.
 74. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, et al. How Reliable Is Perfusion MR in Acute Stroke? Validation and Determination of the Penumbra Threshold Against Quantitative PET. *Stroke*. 2008 Mar 1;39(3):870–7.
 75. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS) Evidence of Safety and Efficacy 3 to 9 Hours After Stroke Onset. *Stroke*. 2006 May 1;37(5):1227–31.
 76. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion–diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):141–50.
 77. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-Based Delayed Thrombolysis: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2010 Jan 1;41(1):e25–33.
 78. Ma H, Wright P, Allport L, Phan TG, Churilov L, Ly J, et al. Salvage of the PWI/DWI mismatch up to 48 h from stroke onset leads to favorable clinical outcome. *Int J Stroke*. 2015 Jun 1;10(4):565–70.
 79. Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke*. 1994 Feb 1;25(2):298–303.
 80. Zhang S, Tang H, Yu Y-N, Yan S-Q, Parsons MW, Lou M. Optimal Magnetic Resonance Perfusion Thresholds Identifying Ischemic Penumbra and Infarct Core: A Chinese Population-based Study. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Dec;n/a – n/a.
 81. Kucinski T, Naumann D, Knab R, Schoder V, Wegener S, Fiehler J, et al. Tissue at Risk Is Overestimated in Perfusion-Weighted Imaging: MR Imaging in Acute Stroke Patients without Vessel Recanalization. *Am J Neuroradiol*. 2005 Apr 1;26(4):815–9.
 82. Jung S, Gilgen M, Slotboom J, El-Koussy M, Zubler C, Kiefer C, et al. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain J Neurol*. 2013 Dec;136(Pt 12):3554–60.
 83. Wang Y, Lim LL-Y, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of Admission Body Temperature on Stroke Mortality. *Stroke*. 2000 Feb 1;31(2):404–9.
 84. Rusanen H, Saarinen JT, Sillanp N. The Association of Blood Pressure and Collateral Circulation in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015 Jan 31;130–7.
 85. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002 Jul 1;52(1):20–8.

86. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2013 Sep;44(9):2650–63.
87. Apoil M, Turc G, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domigo V, et al. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Predictors of Very Early Neurological Response to Intravenous Thrombolysis in Patients With Middle Cerebral Artery Occlusion. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2013 Dec 19 [cited 2015 Apr 7];2(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886747/>
88. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soinne L, Ahmed N, Wahlgren N, et al. Association of Early National Institutes of Health Stroke Scale Improvement With Vessel Recanalization and Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis in Ischemic. *Stroke*. 2011 Jun 1;42(6):1638–43.
89. Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Incidence of New Diffusion-Weighted Imaging Lesions Outside the Area of Initial Hypoperfusion Within 1 Week After Acute Ischemic. *Stroke*. 2012 Oct 1;43(10):2654–8.
90. Alawneh JA, Moustafa RR, Baron J-C. Hemodynamic Factors and Perfusion Abnormalities in Early Neurological Deterioration. *Stroke*. 2009 Jun 1;40(6):e443–50.
91. Jørgensen HS, Nakayama H, Olsen TS, Raaschou HO. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *The Lancet*. 1994 Jul 16;344(8916):156–9.
92. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun;79(6):625–9.
93. Cho T-H, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Derex L, Hermier M, Pedraza S, et al. Reperfusion within 6 hours outperforms recanalization in predicting penumbra salvage, lesion growth, final infarct, and clinical outcome. *Stroke J Cereb Circ*. 2015 Jun;46(6):1582–9.
94. Eilaghi A, Brooks J, d' Esterre C, Zhang L, Swartz RH, Lee T-Y, et al. Reperfusion Is a Stronger Predictor of Good Clinical Outcome than Recanalization in Ischemic Stroke. *Radiology*. 2013 Oct 1;269(1):240–8.
95. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988 Dec 1;19(12):1497–500.
96. Keyser JD, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous Alteplase for Stroke Beyond the Guidelines and in Particular Clinical Situations. *Stroke*. 2007 Sep 1;38(9):2612–8.

Annexe 1

Score de Rankin modifié(95)

0	Pas de symptôme
1	Pas d'incapacité Symptômes minimes n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	Incapacité légère Restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	Incapacité modérée Nécessité d'une aide partielle, mais capable de marcher sans assistance
4	Incapacité modérément sévère Marche impossible sans assistance Restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	Incapacité sévère Grabataire, incontinent et nécessitant des soins de nursing constants
6	Décès

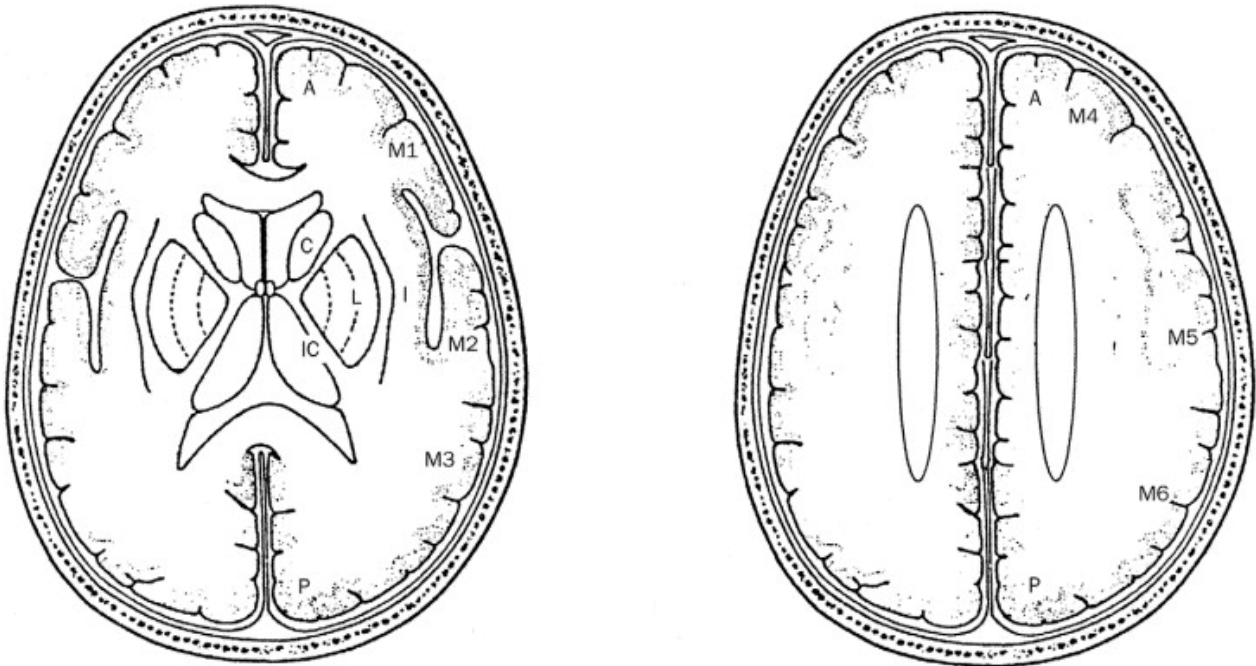
Annexe 2

Contre-indications à la thrombolyse : (tiré du NINDS 1995)(96)

- traitement anticoagulant oral ou héparine en cours
- plaquettes < 100 000/mm³
- AVC ou traumatisme crânien sévère < 3 mois
- diabétique aux antécédents d'AVC
- PAS>185 ou PAD>110 mmHg
- déficit neurologique mineur ou en voie de régression
- antécédent d'hémorragie intra-crânienne ou symptômes actuels suggérant une hémorragie méningée
- glycémie < 0,5 g/l ou > 4 g/l
- crise d'épilepsie lors de l'installation de l'infarctus cérébral
- hémorragie digestive ou urinaire < 21 jours
- IDM <3 mois
- chirurgie importante < 14 jours
- ponction récente d'un vaisseau non compressible
- score NIH > 22 ou coma profond
- signes étendus d'ischémie au scanner
- âge < 18 ans ou > 80 ans, femmes enceintes
- heure de début des symptômes incertaine+++

Annexe 3

Score ASPECT



Figures et légendes tirées de Barber et al, ASPECT Group, Lancet 2000(17).

A=circulation antérieure; P=circulation postérieure; C=noyau caudé; L=noyau lenticulaire; IC=capsule interne; I=ruban insulaire; MCA=artère cérébrale moyenne; M1=cortex de la partie antérieure du territoire de MCA; M2=cortex latéral au ruban insulaire; M3=cortex de la partie postérieure du territoire de MCA; M4, M5, et M6 cortex antérieur, latéral et postérieur du territoire de MCA immédiatement au dessus de M1, M2 et M3. Chacune de ces régions compte pour un point.

Les régions profondes représentent 3 points du score ASPECT et les régions corticales représentent 7 points, soit un total de 10 points.

Si aucune de ces régions n'est atteinte le score ASPECT sera de 10/10. Pour chaque région atteinte, un point est retiré au score ASPECT.

Annexe 4

Score modifié de reperfusion post thrombolyse dans l'infarctus cérébral (TICI) (86)

Grade 0	Pas de perfusion. Pas de flux antérograde visible au delà de l'occlusion
Grade 1	Reperfusion antérograde au delà de l'occlusion initiale mais visibilité limitée des artères distales avec faible ou lente reperfusion distale
Grade 2a	Reperfusion antérograde de moins de la moitié du territoire vasculaire occlus.
Grade 2b	Reperfusion antérograde de plus de la moitié du territoire vasculaire occlus.
Grade 3	Reperfusion antérograde complète.

Annexe 5

Score NIHSS tiré du site du NINDS : http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf

NIH STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: ☐ Baseline ☐ 2 hours post treatment ☐ 24 hours post onset of symptoms ± 20 minutes ☐ 7-10 days
☐ 3 months ☐ Other _____ (____)

Time: ____:____ [am] [pm]

Person Administering Scale _____

Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale Definition	Score
1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.	0 = Alert; keenly responsive. 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.	_____
1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.	0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.	_____
1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.	0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.	_____
2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.	0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.	_____

Rev 10/1/2003

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: ☐ Baseline ☐ 2 hours post treatment ☐ 24 hours post onset of symptoms \pm 20 minutes ☐ 7-10 days
☐ 3 months ☐ Other _____ (____)

<p>3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.</p>	<p>0 = No visual loss.</p> <p>1 = Partial hemianopia.</p> <p>2 = Complete hemianopia.</p> <p>3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).</p>	<p>_____</p>
<p>4. Facial Palsy: Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>0 = Normal symmetrical movements.</p> <p>1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).</p> <p>2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).</p> <p>3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).</p>	<p>_____</p>
<p>5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as unstable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds.</p> <p>1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support.</p> <p>2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity; limb falls.</p> <p>4 = No movement.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>5a. Left Arm</p> <p>_____</p> <p>5b. Right Arm</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as unstable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds.</p> <p>1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.</p> <p>2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.</p> <p>4 = No movement.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>6a. Left Leg</p> <p>_____</p> <p>6b. Right Leg</p> <p>_____</p>	<p>_____</p>

Rev 10/1/2003

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: ☐ Baseline ☐ 2 hours post treatment ☐ 24 hours post onset of symptoms \pm 20 minutes ☐ 7-10 days
☐ 3 months ☐ Other _____ (____)

<p>7. Limb Ataxia: This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.</p>	<p>0 = Absent.</p> <p>1 = Present in one limb.</p> <p>2 = Present in two limbs.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p>	<p>_____</p>
<p>8. Sensory: Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, "severe or total sensory loss," should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will, therefore, probably score 1 or 0. The patient with brainstem stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients in a coma (item 1a=3) are automatically given a 2 on this item.</p>	<p>0 = Normal; no sensory loss.</p> <p>1 = Mild-to-moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched.</p> <p>2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.</p>	<p>_____</p>
<p>9. Best Language: A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient in a coma (item 1a=3) will automatically score 3 on this item. The examiner must choose a score for the patient with stupor or limited cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.</p>	<p>0 = No aphasia; normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.</p> <p>2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.</p> <p>3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.</p>	<p>_____</p>
<p>10. Dysarthria: If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient is intubated or has other physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.</p> <p>2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.</p> <p>UN = Intubated or other physical barrier, explain: _____</p>	<p>_____</p>

Rev 10/1/2003

NIH STROKE SCALE

Patient Identification. ____-____-____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital ____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: ☐ Baseline ☐ 2 hours post treatment ☐ 24 hours post onset of symptoms \pm 20 minutes ☐ 7-10 days
☐ 3 months ☐ Other _____(____)

<p>11. Extinction and Inattention (formerly Neglect): Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.</p>	<p>0 = No abnormality.</p> <p>1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.</p> <p>2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one side of space.</p>	<p>_____</p>
---	--	--------------



You know how.

Down to earth.

I got home from work.

**Near the table in the dining
room.**

**They heard him speak on the
radio last night.**



MAMA

TIP – TOP

FIFTY – FIFTY

THANKS

HUCKLEBERRY

BASEBALL PLAYER

DEVENIR DU MISMATCH PERFUSION/DIFFUSION CHEZ LES PATIENTS NON RECANALISES APRES THROMBOLYSE

Résumé : Notre objectif était de déterminer le mismatch PWI/DWI sauvé et d'identifier les facteurs influençant le devenir du tissu sévèrement hypoperfusé.

Méthodes : 57 patients avec infarctus de la circulation antérieure sans recanalisation malgré la thrombolyse étaient inclus. En utilisant une analyse voxel à voxel des IRMs initiales et à 24 heures après recalage, le mismatch sauvé était défini comme le mismatch PWI/DWI qui ne se superposait pas avec l'infarctus final. Les valeurs de Tmax moyennes ont été comparées entre le mismatch sauvé et infarcté. Une association entre les facteurs de risques cardiovasculaire, les données cliniques initiales et le taux de mismatch sauvé a été recherchée.

Résultats : En utilisant un seuil de Tmax>6 secondes, 60,4% [40,0-83,8] du mismatch PWI/DWI échappait à l'infarctus. Le mismatch sauvé restait important pour Tmax > 8s (50,5% [30,1-80]) et pour Tmax > 10s (41,1% [22,2-70,3]). Le mismatch sauvé était initialement moins hypoperfusé que le mismatch infarcté (Tmax: 8,3sec [7,8-9,1] vs 10,2 [8,9-11,4], P<0,001). Les diabétiques avaient un pourcentage plus faible de mismatch sauvé que les non diabétiques (41,7 vs 62,9%, P=0,046).

Conclusion : Une importante part du mismatch PWI/DWI échappait à l'infarctus chez les patients non recanalisés même avec des seuils de Tmax stricts.

Mots clés : infarctus cérébral, IRM, mismatch, perfusion, diffusion, pénombre, thrombolyse

THE FATE OF PERFUSION/DIFFUSION MISMATCH IN NON RECANALIZERS AFTER THROMBOLYSIS

Abstract : Our objective was to determine the rate of salvaged mismatch PWI/DWI in non recanalizers patients and to identify factors influencing the fate of this critically hypoperfused tissue.

Methods: We included 57 patients with anterior circulation acute ischemic stroke without vessel recanalization despite intravenous thrombolysis. Using voxel-based analysis of coregistrated MR images before and 24 hours after treatment, salvaged mismatch was defined as the initial PWI/DWI mismatch that did not overlap with final infarct. Mean Tmax values were compared between salvaged and infarcted mismatch areas. We also searched an association between cardiovascular risk factors, pre-thrombolysis clinical factors and percentage of salvaged mismatch.

Results: Using Tmax>6 seconds, 60.4% [40.0-83.8] of the PWI/DWI mismatch escaped from infarction. Salvaged mismatch was still sizeable for Tmax>8 s (50.5% [30.1-80.0]) and for Tmax>10s (41.1% [22.2-70.3]). Salvaged mismatch was initially less severely hypoperfused than the infarcted mismatch (Tmax: 8.3sec [7.8-9.1] vs 10.2 [8.9-11.4], P<0.001). Diabetics had a lower percentage of salvaged mismatch than non-diabetics (41.7 vs 62.9%, P=0.046).

Conclusion: Large fraction of PWI/DWI mismatch do not proceed to infarction even for stringent Tmax thresholds in thrombolysed non recanalizers.

Keywords : Stroke, MRI, Diffusion weighted imaging, Perfusion weighted imaging, mismatch PWI/DWI, penumbra, thrombolysis.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**